

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

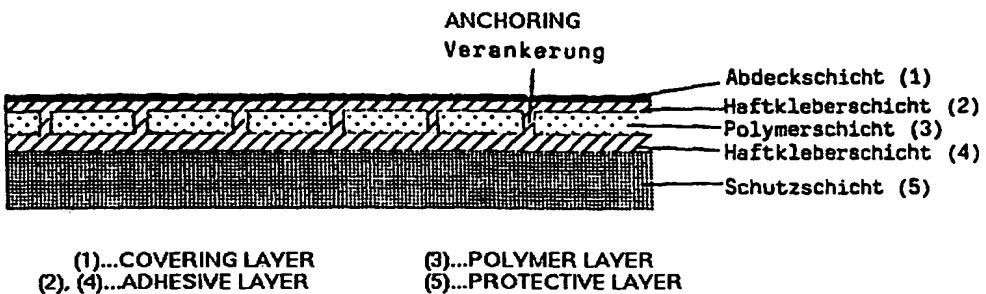


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/61007
A61K 9/70			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Dezember 1999 (02.12.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03554		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, europäisches Patent (AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 25. Mai 1999 (25.05.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 23 027.3 22. Mai 1998 (22.05.98) DE 198 44 079.0 25. September 1998 (25.09.98) DE			
<p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): NOVOSIS PHARMA AG [DE/DE]; Frankfurter Ring 193a, D-80807 München (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): FISCHER, Wilfried [DE/DE]; Frankfurter Ring 193a, D-80807 München (DE).</p> <p>(74) Anwalt: BIAGOSCH, Stephan; Grafinger Strasse 2, D-81671 München (DE).</p>			

(54) Title: **TIMED-RELEASE TRANSDERMAL SYSTEMS CONTAINING AN ACTIVE INGREDIENT**

(54) Bezeichnung: **ZEITGESTEUERT FREISETZENDE WIRKSTOFFHALTIGE TRANSDERMALSYSTEME**



(57) Abstract

The invention relates to a transdermal system comprising a) a covering layer (1), b) a polymer layer (3) containing an active ingredient, c) an adhesive layer (4) which possibly contains an active ingredient, and d) a protective layer (5). The invention is characterized in that the polymer layer (3) containing an active ingredient comprises hydrophilic and/or water-soluble polymers.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Transdermalsystem, umfassend: a) eine Abdeckschicht (1), b) eine wirkstoffhaltige Polymerschicht (3), c) eine gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (4), und d) eine Schutzschicht (5), dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht (3) hydrophile und/oder wasserlösliche Polymere umfaßt.

**VERTRÄGE ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/ 03554	Internationales Anmelddatum (Tag/Monat/Jahr) 25/05/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 22/05/1998	
Anmelder NOVOSIS PHARMA AG et al.			

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1

wie vom Anmelder vorgeschlagen

weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.

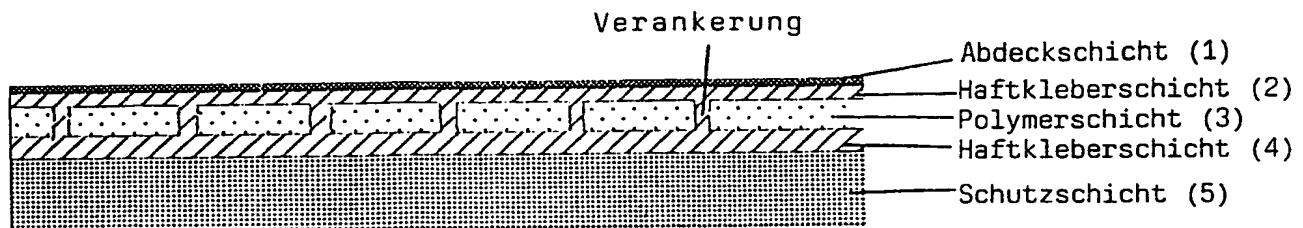
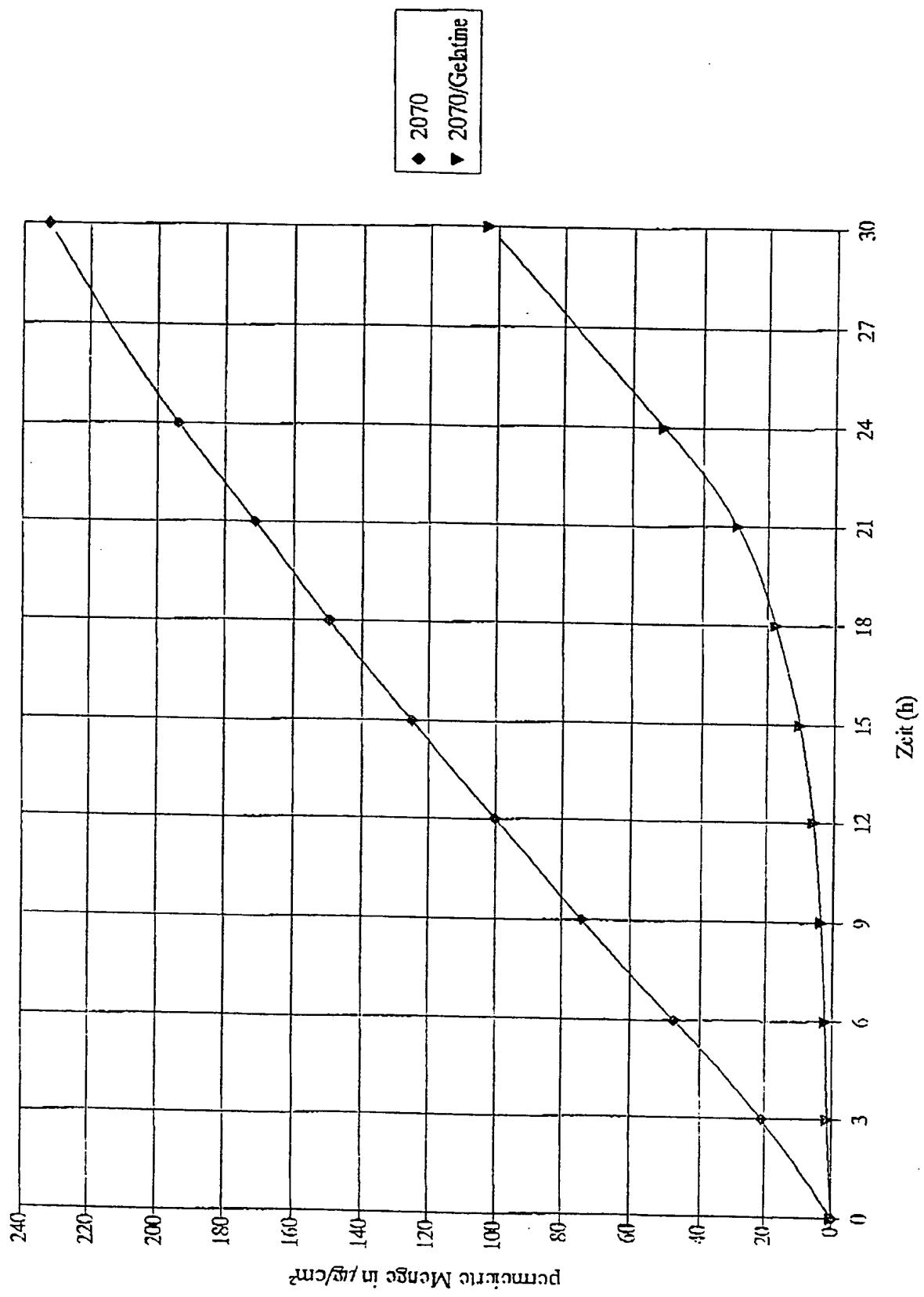
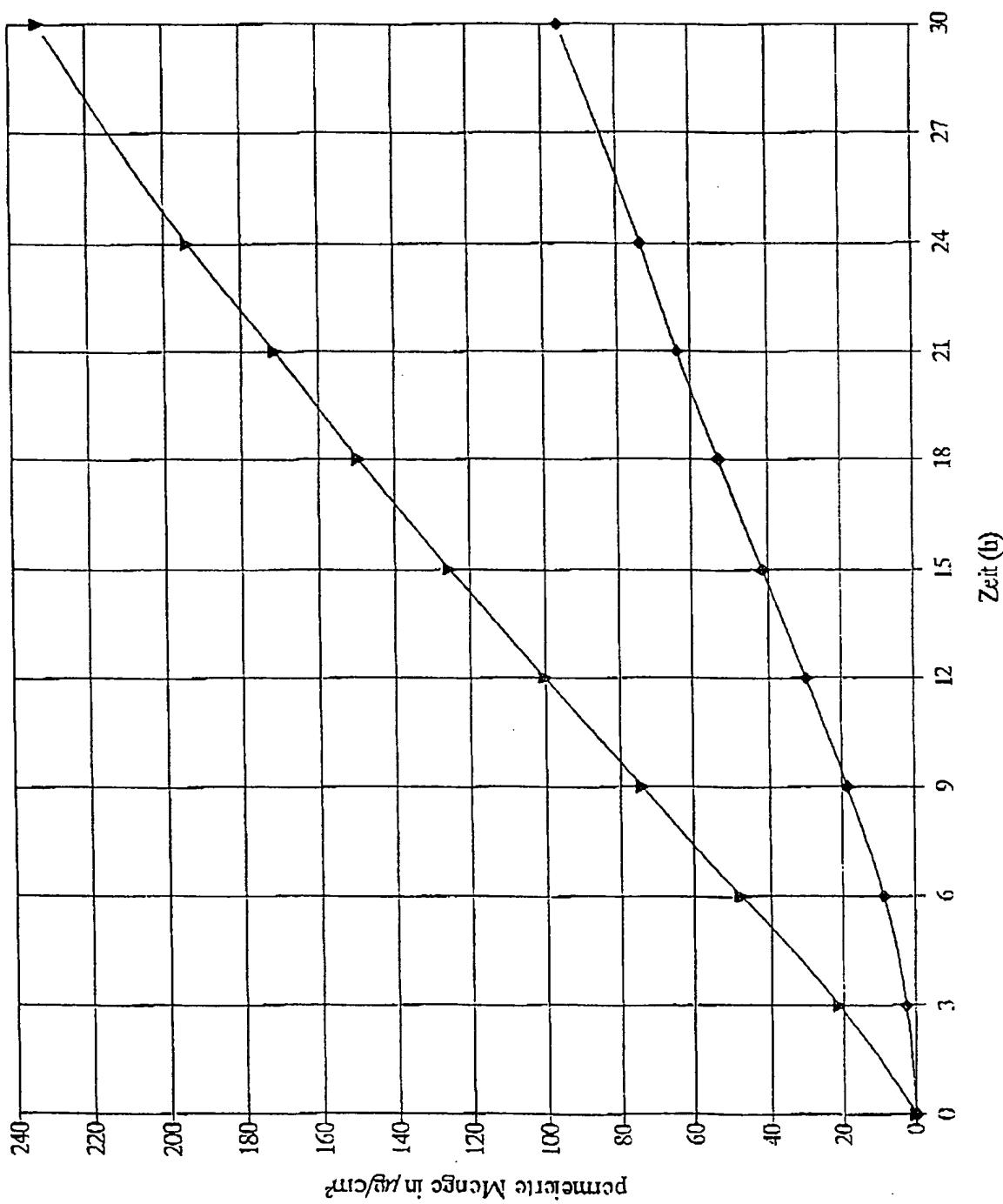


Abb. 1

In vitro Hautpermeation Testosteron Beispiel 1 vs. Vergleichsbeispiel

In vitro Hautpermeation Testosteron Beispiel 2 vs. Vergleichsbeispiel



⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 90100806.0

⑮ Int. Cl. 5: A61L 15/16, A61K 9/70

⑯ Anmeldetag: 16.01.90

⑰ Priorität: 20.01.89 DE 3901551

⑲ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
01.08.90 Patentblatt 90/31

⑳ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

㉑ Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: 12.06.91 Patentblatt 91/24

㉒ Anmelder: LTS Lohmann Therapie-Systeme
GmbH & Co. KG
Irlicherstrasse 55
W-5450 Neuwied 12(DE)

㉓ Erfinder: Müller, Walter, Dr., Dipl.-Chem.
Engerser Strasse 56
W-5450 Neuwied 1(DE)
Erfinder: Kindel, Heinrich
Westerwaldstrasse 7
W-5455 Rengsdorf(DE)

㉔ Vertreter: Klöpsch, Gerald, Dr.-Ing.
Patentanwälte Klöpsch & Flaccus
An Gross St. Martin 6
W-5000 Köln 1(DE)

㉕ Superfizielles therapeutisches System mit einem Gehalt an einem antineoplastischen Wirkstoff,
insbesondere 5-Fluoruracil.

㉖ Die Erfindung betrifft ein superfizielles therapeutisches System bestehend aus einer undurchlässigen Rückschicht, einer wirkstoffhaltigen Matrix und einer wieder ablösbar Schutzschicht, bei der die Matrix enthält:

- a. antineoplastischen Wirkstoff
- b. ein selbstklebendes Polyacrylat
- c. einen Wasserabsorber
und gegebenenfalls
- d. ein nichtklebendes hydrophiles Polyacrylat
- e. einen Weichmacher und oder Penetrationsbeschleuniger

PCT/EP 99/03 534,

Zeitgesteuert freisetzende wirkstoffhaltige Transdermalsysteme

Die vorliegende Erfindung betrifft wirkstoffhaltige Transdermalsysteme mit zeitgesteuerter Freisetzungskarakteristik. Die erfindungsgemäßen Transdermalsysteme können, einmal auf die Haut aufgebracht, ihren Wirkstoff in zwei oder mehreren aufeinanderfolgenden Stufen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten abgeben. Dadurch können dem Organismus, anders als bei Systemen des Stands der Technik, zu unterschiedlichen Zeiten während des Applikationsintervalls unterschiedliche Wirkstoffmengen verabreicht werden.

Die transdermale Gabe von Medikamenten mittels transdermaler therapeutischer Systeme („Pflaster“) ist heute Stand der medizinischen Anwendungen. Es werden erfolgreich solche Wirkstoffe mit Pflastern verabreicht, bei denen für die Wirksamkeit des Arzneimittels ein gleichförmiger Blutspiegelverlauf erwünscht ist. Zu dieser Kategorie gehören Wirkstoffe wie Estradiol, Clonidin, Fentanyl, Scopolamin, Flurbiprofen, Diclofenac etc. Die pharmakologische Wirkung dieser Wirkstoffe bleibt auch dann erhalten, wenn sie über längere Zeit, z.B. einige Tage,

verabreicht werden. Diese Wirkstoffe können auf einfache Art und Weise in sog. Matrix-Pflaster eingebettet werden, die dem Fachmann hinreichend bekannt sind: Matrix-Pflaster zeichnen sich vor anderen Pflastersystemen durch eine rein diffusionsgesteuerte Wirkstofffreisetzung aus, die nach der von Higuchi aufgestellten Diffusionsgleichung, 2. Wurzelgesetz (Gl. 1), beschrieben werden kann.

$$dQ_t = \frac{1}{2} k_1 A t^{-\frac{1}{2}}$$

(Gl. 1)

Q	Arzneistoffmasse
k_1	Liberationskonstante
A	Fläche
t	Zeit

Für homogene Matrices ist k_1 entsprechend Gl. 2 einzusetzen

$$k_1 = \left[D c_s \left(\frac{2M_0}{V} - c_s \right) \right]^{-\frac{1}{2}}$$

Gl. 2

D	Diffusionskoeffizient in Matrix
c_s	Sättigungskonzentration Arzneistoff in Matrix
M_0	Wirkstoffmenge in Matrix, t=0
V	Matrixvolumen

Dieser Gleichung (1), der Grundgleichung für alle matrixkontrollierten Arzneiformen, ist zu entnehmen, daß die Wirkstoffabgabe zur Quadratwurzel der Zeit umgekehrt proportional ist, d.h. die freigesetzte Menge mit der Zeit stetig abnimmt. Für die resultierenden Blutspiegel ergibt sich hieraus prinzipiell ein stärkerer Anstieg direkt nach der Applikation und ein stetiger Abfall über den gesamten Applikationszeitraum.

Ein erneuter Anstieg der Blutspiegel ist nur nach Auswechseln des Pflasters durch ein unverbrauchtes zu erreichen.

Eine komplizierter aufgebaute Variante von Transdermalsystemen ist die der Membranpflaster (z.B. DE 2 135 533, Alza Corp.). Sie sind mit dem Ziel einer zeitkonstanten Wirkstoffabgabe konstruiert worden. Die Freisetzung von Wirkstoffen wird in Gl. 3 (Permeation aus Reservoir durch Membranen) beschrieben.

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K_{m/r} K_{a/m} D_a q}{K_{m/r} D_m h_a + K_{a/m} D_a h_m}$$

Gl. 3

dQ/dt	Liberationsgeschwindigkeit
K _{m/r}	Verteilungskoeffizient Membran/Reservoir
K _{a/m}	Verteilungskoeffizient Haftsicht/Membran
D _m	Diffusionskoeffizient in Membran
D _a	Diffusionskoeffizient in Haftsicht
q	Wirkstoffmenge
h _m	Dicke der Membran
h _a	Dicke der Haftsicht

Auch nach dieser Gleichung ist die Wirkstoffabgabe stetig und bei langen Zeiten, q wird kleiner, monoton abnehmend. Im Falle des - unerwünschten - Risses der Membran kann es zu einem Dose dumping kommen, einem Freisetzungsimpuls, bei dem aber keinerlei Kontrolle über die Freisetzung ausgeübt werden kann.

Neben Wirkstoffen, die eine kontinuierliche Verabreichung während eines längeren Zeitraums ermöglichen, sind aber auch Wirkstoffe bekannt, die während der Applikationsperiode variable Blutkonzentrationen erfordern. Die bekanntesten Beispiele dafür, die auch in Transdermalsystemen angeboten werden, sind

Nitroglycerin, Nicotin und Testosteron. Nitroglycerin führt bei kontinuierlicher Zufuhr nach einigen Stunden zu einem durch Toleranzentwicklung eintretenden Wirksamkeitsverlust. Während der ersten Jahre der Vermarktung der Produkte trug man diesem Umstand nicht genügend Rechnung, so daß diese Art der Therapie mit Nitroglycerin in Fachkreisen nur eine geringe Akzeptanz fand. Entsprechend neueren Therapieerfahrungen werden heute die Pflaster nur ca. 10 - 12 Stunden appliziert, dann zur Schaffung einer Regenerierungsphase abgenommen, so daß abends kein Schutz durch Nitrate gegeben ist. Gerade in den frühen Morgenstunden treten jedoch gehäuft Anfälle von Angina pectoris auf. Bei dieser Applikationsart ist dann kein Schutz gewährleistet, es sei denn, die Patienten applizieren die Pflaster vor dem Aufstehen.

Die auf dem Markt befindlichen Pflaster für Nitroglycerin berücksichtigen diesen tageszeitlich variierenden Wirkstoffbedarf nicht.

Die Applikation nikotinhaltiger Pflaster soll zur Raucherentwöhnung beitragen. Die stimulierende Wirkung des Nikotins entfaltet sich bei dem plötzlichen Anstieg der Nikotinkonzentration im Blut beim Rauchen einer Zigarette o.ä. Die im Handel befindlichen Matrix-Nikotinpflaster können aber nur einen zeitkonstanten Blutspiegel erzeugen, der nicht den individuellen Nikotinbedarf des Rauchers decken kann.

Testosteron wird dem Organismus physiologischerweise in einem circadianen Rhythmus systemisch zur Verfügung gestellt. In den Morgenstunden um ca. 8:00 Uhr ist seine Blutkonzentration am höchsten, sinkt dann gegen Mittag auf ein relatives Minimum, um nachmittags wieder leicht anzusteigen. In der Nacht sind die Blutspiegel am geringsten. In der WO A 9210231 und in der DE 195 17 145 werden transdermale Systeme beschrieben, die

morgens appliziert relativ rasch zu einem Blutspiegelpeak führen, der gegen Nachmittag wieder absinkt. Der zweite Peak am Nachmittag kann mit diesen Systemen nicht erzielt werden. Bei dem zitierten Stand der Technik handelt es sich um Reservoirsysteme, bei denen die Wirkstofffreisetzung direkt nach der Applikation beginnt. Das Wirkstoffreservoir besteht im wesentlichen aus alkoholischen Wirkstofflösungen, die durch poröse Membranen in die Haut diffundieren. Dabei steht die mit Wirkstofflösung gesättigte Membran direkt mit der Haut in Kontakt. Derartige Systeme sind schwierig herzustellen und sehr teuer.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht nun darin, ein auf Standardmaschinen herzustellendes, preiswertes Matrix-Transdermalsystem zur Verfügung zu stellen, das den Anforderungen an den zeitabhängigen Wirkstoffbedarf des Körpers gerecht wird.

Insbesondere soll es das System ermöglichen, dem menschlichen oder tierischen Körper in variabler Weise Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen.

Erfindungsgemäß wird daher ein Transdermalsystem bereitgestellt, umfassend:

- a) eine Abdeckschicht (1),
- b) eine wirkstoffhaltige Polymerschicht (3),
- c) eine gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (4), und
- d) eine Schutzschicht (5),

dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht (3) hydrophile Polymere umfaßt.

Das erfindungsgemäße System weist den Vorteil auf, daß die hydrophilen Polymere der Schicht (3) durch Hautfeuchtigkeit an- oder aufgelöst werden können, wodurch es zum vollständigen Zu-

sammenbruch der Schicht (3) kommen kann. Dann werden die Wirkstoffe stoßartig freigesetzt und an die Haut des Patienten abgegeben.

Durch Einstellung der Beladung, Dicke, Zusammensetzung, Porengröße, Wasserdurchlässigkeit etc. der Schicht (4) und gegebenenfalls auch der Schicht (3) kann der Zeitpunkt genau eingestellt werden, an dem es zu der Freisetzung des Wirkstoffs oder des Wirkstoffgemisches kommt.

Enthält auch die Schicht (4) einen oder mehrere Wirkstoffe, so wird beginnend mit dem Aufbringen des Systems auf die Haut langsam Wirkstoff an die Haut abgegeben. Diese Phase kann bis zu dem Zeitpunkt dauern, an dem die stoßartige Wirkstofffreisetzung der Schicht (3) einsetzt.

In einer bevorzugten Ausführungssform sind die Polymere der Schicht (3) in Wasser löslich.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Schicht (3) Perforationen (Löcher) auf, durch die die Haftkleberschicht (4) mit der Abdeckschicht (1) in Kontakt treten kann. Dadurch wird die Haftung der Abdeckschicht (1) auf der Polymerschicht (3) verstärkt. Der Durchmesser der Löcher kann z.B. 0,1 bis 5 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm betragen.

Das erfindungsgemäße Transdermalsystem kann eine zwischen der wirkstoffhaltigen Polymerschicht (3) und der Abdeckschicht (1) angeordnete Haftkleberschicht (2) aufweisen, die gegebenenfalls wirkstoffhaltig ist.

Dieses System ist dann besonders vorteilhaft, wenn es zum Zusammenbruch der Polymerschicht (3) gekommen ist, da das Pflaster weiter seine Stabilität beibehält.

Insbesondere, wenn die Schicht (3) perforiert ist und Verankerungen durch die Perforation von Schicht (2) zu Schicht (4) führen, wird ein erheblicher Stabilitätsgewinn erzielt.

Enthält Schicht (2) einen oder mehrere Wirkstoffe, so kann nach der stoßartigen Freisetzung durch Schicht (3) weiter langsam Wirkstoff an die Haut abgegeben werden.

Die Abdeckschicht (1) umfaßt erfindungsgemäß an sich übliche Materialien wie ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), wie Polyterephthalsäureester oder Polypropylen, oder ein oder mehrere wasserdampfdurchlässige(s) Material(ien), wie Polyurethan, oder ein oder mehrere Gewebe oder Vliese.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Haftkleberschicht (4) und gegebenenfalls die Haftkleberschicht (2) unabhängig voneinander druckempfindliche Haftkleberschichten.

Erfindungsgemäß sind der oder die Wirkstoff(e) in der Polymer-schicht (3) vorzugsweise nicht mit Wasser mischbar.

Als hydrophile Polymere kommen z.B. Gelatine oder Cellulose-ester oder -ether oder Derivate davon in Betracht.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffe können in den jeweiligen Schichten als immobilisierte Wirkstofflösung(en) oder ~~imm~~ -dispersion(en) vorliegen.

Die Schutzschicht (5) kann eine an sich übliche, wiederablösbare Schutzschicht sein und eine silikonisierte Folie oder ein Silikonpapier umfassen.

Das erfindungsgemäße Transdermalsystem kann so aufgebaut sein, daß

- a) die Schichten (2) und (4) wirkstofffrei sind, oder
- b) die Schicht (2) wirkstoffhaltig und die Schicht (4) wirkstofffrei ist, oder
- c) die Schicht (2) wirkstofffrei und die Schicht (4) wirkstoffhaltig ist, oder
- d) die Schichten (2) und (4) wirkstoffhaltig sind, wobei die Dicke der Schicht (4) 10 bis 300 µm, vorzugsweise 30 bis 100 µm und die Dicke der Schicht (2) 1 bis 300 µm, vorzugsweise 3 bis 100 µm betragen kann.

Als Wirkstoffe kommen z.B. Testosteron, Nitroglycerin, Nicotin oder Gemische davon in Betracht.

Somit kann das erfindungsgemäße Transdermalsystem z.B. zur Behandlung von Angina pectoris, zum Nicotinentzug oder bei Testosteronmangelerscheinungen eingesetzt werden.

Ein erfindungsgemäßes Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Transdermalsystems ist dadurch gekennzeichnet, daß eine Haftschicht (4) auf eine Schutzschicht (5) aufgebracht wird, auf die Haftschicht (4) eine wirkstoffhaltige, gegebenenfalls Perforationen aufweisende hydrophile Polymerschicht (3) aufgebracht wird, auf die Polymerschicht (3) gegebenenfalls eine weitere Haftschicht (2) aufgebracht und auf die oberste Schicht eine Abdeckschicht (1) aufgebracht wird.

Das erfindungsgemäße Transdermalsystem besteht also aus einem mehrschichtigen Laminat, umfassend eine Abdeckschicht (backing, Schicht (1)), die wasserdampfundurchlässig, wie Polyterephthalsäureester oder Polypropylen, oder wasserdampf-durchlässig sein kann, wie Polyurethan, oder ein Gewebe oder ein Vlies. Auf diese Abdeckschicht wird gegebenenfalls eine

druckempfindliche Haftkleberschicht (Verankerung, Schicht (2)), druckempfindliche Haftkleber sind jedem Fachmann hinreichend bekannt, entweder aus Lösung, Dispersion oder lösemittel- oder dispersionsmittelfrei, aufgebracht. Diese Schicht kann wirkstoffhaltig oder wirkstofffrei sein, vorzugsweise ist sie wirkstofffrei. Auf diese Klebstoffschicht wird eine Schicht (Schicht (3)), umfassend oder bestehend aus einer Polymerschicht und einer in der Polymerschicht immobilisierten Wirkstofflösung oder -dispersion, aufgebracht. Das Polymer ist vorzugsweise ein wasserlösliches Polymer, wie Gelatine oder Celluloseester oder -ether. In das wasserlösliche Polymer (Polymerschicht (3)) wird z.B. eine nicht wassermischbare Wirkstofflösung oder -dispersion eingebracht, die das alleinige oder einen Teil des gesamten Wirkstoffreservoirs bilden kann. Auf die Polymerschicht wird eine weitere Schicht (Schicht (4)) eines druckempfindlichen Haftklebers, die zum Fixieren des Systems auf der Haut vorgesehen ist, aufgebracht. Diese Schicht kann wirkstoffhaltig oder wirkstofffrei sein. Sie umfaßt oder besteht z.B. aus den dem Fachmann bekannten druckempfindlichen Haftklebern, die wiederum aus Lösung, Dispersion oder lösemittel- oder dispersionsmittelfrei aufgetragen werden können. Es können Verankerungen durch Löcher in der Polymerschicht (3) hindurchgezogen werden, um Schicht (2) mit Schicht (4) zu verbinden. Auf die letztgenannte Schicht wird eine wiederablösbare Schutzschicht (Schicht (5)), in der Regel eine silikonisierte Folie oder ein Silikonpapier, aufgebracht, die vor der Applikation des Systems auf die Haut entfernt wird.

Zur Erläuterung der Funktionsweise des erfindungsgemäßen Systems können 4 Fälle unterschieden werden (s. Abb. 1):

i. Schicht (2) und Schicht (4) sind wirkstofffrei

Da die Polymerwirkstoffschicht (Schicht (3)) aus einem oder mehreren wasserlöslichen Polymer(en) bestehen oder diese(s) umfassen kann, muß die Hautfeuchtigkeit in diese Schicht eindringen, sie an- oder auflösen, um den in ihr z.B. als Emulsionströpfchen immobilisierten Wirkstoff herausdiffundieren zu lassen. Der, z.B. je nach Beladungsgrad der Schicht (3), mehr oder weniger schnelle Zusammenbruch der Schicht führt zum stoßartigen Freiwerden einer großen Menge des Wirkstoffs, der schnell durch die Schicht (4) in die Haut eindringen kann.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Systems gegenüber den herkömmlichen Matrixsystemen besteht darin, daß nach Aufkleben des Systems auf die Haut über eine voreinzustellende Zeit keine Wirkstoffabgabe erfolgt, dann aber eine stoßartige Wirkstoffabgabe erfolgt. Die Voreinstellung der Zeit kann z.B. durch die Dicke der Schicht (4), deren Zusammensetzung, Porengröße, Wasserdurchlässigkeit etc. eingestellt werden.

ii. Schicht (2) ist wirkstoffhaltig, Schicht (4) ist wirkstofffrei

Nach dem unter i beschriebenen Erschöpfen der Polymerschicht (3) kann nun aus der Schicht (2) weiterer Wirkstoff nachdifferenzieren und eine zweite kontinuierliche Freisetzungperiode beginnen. Diese Ausbildung ist vorteilhaft für Wirkstoffe wie Testosteron einsetzbar, bei denen nach einem anfänglich schnellen Freisetzungsanteil ein langsamerer kontinuierlich freisetzender Dosisteil benötigt wird.

iii. Schicht (2) ist wirkstofffrei, Schicht (4) ist wirkstoffhaltig

Bei dieser Ausbildung des erfindungsgemäßen Systems beginnt direkt nach der Applikation die kontinuierliche Wirkstofffreisetzung aus der Schicht (4). Nach einer durch die Dicke und Zusammensetzung etc. der Schicht (4) bestimmten Verzögerungszeit beginnt die unter i beschriebene, schnelle Freisetzung des Wirkstoffanteils der Schicht (3). Diese Systeme können vorteilhaft dort eingesetzt werden, wo z.B. in Zeiten körperlicher Ruhe keine oder nur geringe Krankheitssymptome auftreten, aber zu Zeiten von beginnenden Aktivitäten diese Symptome deutlich stärker werden. Es ist z.B. für organische Nitrate bekannt, die bei der Behandlung von koronaren Herzkrankheiten verwendet werden, daß sie in den Morgenstunden, zur Zeit der häufigsten Herzanfälle, ihre höchste Wirksamkeit entfalten. In Phasen der relativen körperlichen Ruhe ist der Bedarf an Nitrat dagegen niedriger. Ein derartiges System könnte also abends appliziert werden, gibt dann nur relativ wenig Wirkstoff während der Ruhezeit ab, um morgens, nach der entsprechend eingestellten Verzögerungszeit, mehr Wirkstoff an den Körper abzugeben.

iv. Schicht (2) und Schicht (4) sind wirkstoffhaltig

Bei dieser Ausbildung des erfindungsgemäßen Transdermalsystems beginnt die kontinuierliche Freisetzung des Wirkstoffes nach der Applikation aus der Schicht (4), erreicht nach der Verzögerungszeit ihren Maximalwert, um nach Erschöpfen der Polymer- schicht (3) wieder langsam und kontinuierlich aus der Schicht (2) fortgesetzt zu werden.

Herstellungsverfahren

Die druckempfindliche Haftschicht (Schicht (4)) wird - mit oder ohne darin gelöstem oder dispergiertem Wirkstoff - auf die silikonisierte Schutzschicht (Schicht (5)) aufgetragen. Dabei kann die Schicht aus Lösung in organischen Lösemitteln wie Ethylacetat, Hexan o.a., aus Lösung oder Dispersion in wäßrigen Lösemitteln oder auch lösemittelfrei mittels Schmelz- beschichtung oder durch in situ Polymerisation aufgetragen werden. Die Stärke dieser Schicht kann 10 bis 300 µm, vorzugsweise 30 bis 100 µm betragen. Der (die) darin enthaltene(n) Wirkstoff(e) kann (können) echt gelöst oder mikrodispers vorliegen. Es sind Kombinationen mehrerer Wirkstoffe einsetzbar.

In einem separaten Arbeitsgang wird die wirkstoffhaltige Polymerschicht (Schicht (3)) hergestellt, indem z.B. eine Lösung oder Dispersion eines oder mehrerer Wirkstoffe in einem nicht- oder schwerflüchtigen Lösemittel in eine wäßrige Lösung oder Schmelze eines hydrophilen Polymers einemulgiert wird. Die Emulsion wird auf einer Intermediärfolie ausgestrichen. Beim Erstarren der Emulsion bilden sich z.B. flüssigkeitsgefüllte Poren in der Polymerschicht. Diese Schicht wird nachgetrocknet und ergibt einen Film, in dem die Wirkstofflösung/Dispersion in immobilisierten Tropfen vorliegt. Dann kann die Polymerschicht mittels Stanzung mit Löchern mit Durchmessern von 0,1

bis 5 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm versehen werden. Danach kann die gelochte Polymerschicht unter Entfernen der Schutzfolie auf die Schicht (4) aufkaschiert werden.

Dann wird in einem weiteren Arbeitsgang die Schicht (2) - mit oder ohne darin gelöstem oder dispergiertem Wirkstoff - auf die Abdeckschicht (Schicht (1)) aufgetragen. Dabei kann die Haftschicht aus Lösung in organischen Lösemitteln wie Ethylacetat, Hexan o.ä., aus Dispersion in wässrigen Lösemitteln oder auch lösemittelfrei mittels Schmelzbeschichtung oder durch in situ Polymerisation aufgetragen werden. Die Stärke dieser Schicht kann 1 bis 300 µm, vorzugsweise 3 bis 100 µm betragen. Der darin enthaltene Wirkstoff kann echt gelöst oder mikrodispers vorliegen. Es sind Kombinationen mehrerer Wirkstoffe herstellbar. Nach Aushärten dieser Schicht wird sie auf die Polymerschicht (3) aufkaschiert. Dabei kann sich die Haftschicht durch die optional vorhandenen Stanzlöcher der Schicht (3) mit der Haftschicht (4) verbinden. Dadurch ist ein stabiler Verbund des Systems auch dann gewährleistet, wenn sich die Polymerschicht (3) während der Applikation des Systems vollständig auflösen sollte.

Nach Ausstanzen der entsprechenden Kontur aus dem Laminat ist das Transdermalsystem fertiggestellt.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Transdermalsystem, umfassend:

- a) eine wirkstoffundurchdringliche Abdeckschicht (11),
- b) eine hydrophile und leicht wasserlösliche Membran,
- c) eine auf die Membran aufgeklebte und gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (14) und
- d) eine ablösbare Schutzschicht (15),
- wobei die Abdeckschicht (11) und die Membran einen Hohlraum miteinander bilden,

- in den der Wirkstoff in einem flüssigen Medium eingebracht ist, wobei
- Abdeckschicht (11) und Membran gegenüber dem wirkstoffhaltigen flüssigen Medium inert sind.

Das weitere erfindungsgemäße Transdermalsystem kann durch eine Membran aus Gelatine, Agar, Stärke oder einem synthetischen hydrophilen und leicht wasserlöslichen Polymermaterial gekennzeichnet sein.

Ferner kann das weitere erfindungsgemäße Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß die Abdeckschicht (11) ringförmig mit der Membran oder direkt mit der Haftkleberschicht (14) verbunden ist.

Ferner kann das weitere erfindungsgemäße Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß der Wirkstoff in Form einer Lösung in einem Lösungsmittel vorliegt, insbesondere in einem natürlichen oder synthetischen Öl, vorzugsweise Terpentinöl, Silikonöl oder Neutralöl, oder in einem flüchtigen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Heptan, oder in einem ihrer Gemische.

Ein erfindungsgemäßes Transdermalsystem kann dadurch gekennzeichnet sein, daß die Abdeckschicht (1, 11) ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), insbesondere Polyester, vorzugsweise Polyterephthalsäureester, oder Polypropylen oder Polyethylen, oder ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), insbesondere Polyurethan, oder ein oder mehrere Gewebe oder Vliese umfaßt.

Ferner kann ein erfindungsgemäßes Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß die Haftkleberschicht (4, 14)

und/oder die Haftkleberschicht (2) unabhängig voneinander druckempfindliche Haftkleberschichten sind.

Ferner kann ein erfindungsgemäßes Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß die Haftkleberschicht (4, 14) und/oder die Haftkleberschicht (2) ein Netz, Vlies oder Gewebe enthalten, wobei deren Faden- oder Faserstärke vorzugsweise kleiner als die Haftkleberschichtdicke ist.

Ferner kann ein erfindungsgemäßes Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß die Schutzschicht (5, 15) wiederablösbar ist und insbesondere eine silikonisierte Kunststofffolie oder ein Silikonpapier ist.

Schließlich kann ein erfindungsgemäßes Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß der Wirkstoff Testosteron, Nitroglycerin oder Gemische davon umfaßt.

Schließlich betrifft die Erfindung die Verwendung eines Transdermalsystems gemäß der Erfindung zur Behandlung von Angina pectoris, zum Nicotinentzug oder bei Testosteronmangelerscheinungen.

Beispiele

1. Testosteronhaltiges Reservoir Transdermalsystem

Das Beispiel beschreibt ein Reservoirsystem in dem Testosteron in einem terpenhaltigen Pflanzenöl gelöst ist. In der Abbildung 1 ist die *in vitro* Hautpermeationscharakteristik dieses Systems zusammen mit dem Vergleichsbeispiel dargestellt. Das Vergleichsbeispiel enthält kein die Wirkstoffpermeation zeitlich verzögerndes Element und stellt die Permeation des Testosteron durch eine reine Klebstoffmembran dar. Die Testpräparate wurden auf die isolierte Haut von Nacktmäusen geklebt und die Wirkstoffdiffusion in bekannten Franz-Zellen untersucht. Es wird deutlich, daß nach einer Lagtime von ca 15 Stunden die Wirkstofffreisetzung nahzu spontan einsetzt und eine Permeationsgeschwindigkeit wie die der Vergleichspräparation aufweist. Weitere Versuche ergaben, daß die Länge der Lagtime von der Dicke und Beschaffenheit der Lagtimeschicht abhängt.

1.1. Herstellung der Klebstoffsicht

Ein handelsüblicher druckempfindlicher Haftkleber (Duro-Tak 2070) wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine silikonisierte

Trägerfolie (z.B. Polyterephthalsäureester) derart aufgetragen, daß ein Flächengewicht des getrockneten Klebstoffes von 30 g/m² resultiert.

1.2. Herstellung der Lagtimeschicht

10 g Gelatine, 0,2 g Polysorbat 80, 4,02 g Glycerin und 25,8 g Wasser werden auf ca 80°C erhitzt. Die auf 50°C abgekühlte Gelatinelösung wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine Trägerfolie (z.B. Polyterephthalsäureester) derart aufgetragen, daß ein Flächengewicht der getrockneten Gelatine von 45 g/m² resultiert.

1.3. Herstellung der Wirkstofflösung

Testosteron wird in einem terpenhaltigen Pflanzenöl bis zur Sättigung gelöst (Konzentration: 8,6%)

1.4. Herstellung des Transdermalsystems

Aus der Lagtimeschicht aus 1.2 werden kreisförmige Abschnitte mit einem Durchmesser von 1,5 cm ausgestanzt. Die Abschnitte werden auf die nichtabgedeckte Seite der Klebstoffschicht aus 1.1 aufgepreßt. Aus einer Polyterephthalsäureesterfolie einer Stärke von 15 µm (Deckfolie) werden kreisförmige Abschnitte mit einem Durchmesser von 2 cm ausgeschnitten. Diese Folienabschnitte werden in einer geeigneten Montagemaschine zentrisch auf die Gelatinefolienstücke aufgebracht und mit der darunterliegenden Klebeschicht verklebt wobei gleichzeitig mittels einer Füllnadel 0,5 ml der Wirkstofflösung in den entstehenden Hohlraum zwischen Gelatinefolie und Deckfolie eingebracht wird. Nach Herausziehen der Füllnadel wird die Füllöffnung verschlossen und die Transdermalsysteme mit einem Durchmesser von 2 cm ausgestanzt.

2. Testosteronhaltiges Matrix Transdermalsystem

Das Beispiel beschreibt ein Matrixsystem, in dem eine ölige Testosteronlösung in einem hydrophilen Polymer immobilisiert ist.

Abbildung 2 zeigt die, unter den Bedingungen wie in 1. beschrieben, *in vitro* Hautpermeation eines Matrixsystems zusammen mit dem Vergleichsbeispiel. Es ist deutlich eine Lagtime von ca 3 Stunden zu erkennen.

2.1. Herstellung der Klebstoffschicht wie in 1.1 beschrieben

2.2. Herstellung der Abdeckfolie mit Verankerungsschicht

Ein handelsüblicher druckempfindlicher Haftkleber (Duro-Tak 2070) wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine Trägerfolie (z.B. Polyterephthalsäureester) derart aufgetragen, daß ein Flächengewicht des getrockneten Klebstoffes von 3 g/m² resultiert.

2.3. Herstellung der Wirkstofflösung wie in 1.3 beschrieben

2.4. Herstellung der wirkstoffhaltigen hydrophilen Polymerschicht

10 g Gelatine, 2,32 g Glycerin, 0,51 g Polysorbat 80 und 26 g Wasser werden bei ca 60°C zu einer homogenen Lösung verarbeitet. 8 g der Wirkstofflösung aus 2.2 werden bei 75°C in die Gelatinelösung emulgiiert. Die Emulsion wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine Trägerfolie

(z.B. Polyterephthalsäureester) derart aufgetragen, daß ein Flächengewicht der getrockneten Gelatine mit der inkorporierten Wirkstofflösung von 32 g/m² resultiert.

2.5. Herstellung der Transdermalsysteme Auf die nicht abgedeckte Seite der Klebstoffsicht aus 2.1 wird die wirkstoffhaltige Gelatineschicht aufkaschiert. Die Klebstoffsicht der Abdeckfolie wiederum wird auf die Gelatineschicht aufkaschiert. Das nun 5-schichtige Laminat, bestehend aus Abdeckfolie, Verankerungsschicht, wirkstoffhaltiger Gelatineschicht, Klebstoffsicht und silikonisierter Polyesterfolie wird in einer geeigneten Stanz- oder Schneidvorrichtung zu Transdermalsystemen mit einem Durchmesser von z.B. 2 cm verarbeitet. Nach Entfernen der silikonisierten Polyesterfolie kann das System mit der druckempfindlichen Haftschicht auf die Haut aufklebt werden.

3. Glycerintrinitrathaltiges Matrix Transdermalsystem

Das Beispiel beschreibt ein Matrixsystem bei dem eine ölige Glycerintrinitratlösung in eine Gelatineschicht inkorporiert und mit einer glycerintrinitrathaltigen Klebstoffsicht kombiniert wird.

3.1. Herstellung der glycerintrinitrathaltigen Klebstoffsicht.

Glycerintrinitrat wird in einer Lösung von Duro-Tak 2052 in einer Menge gelöst, daß eine 10% ige Konzentration in Bezug auf den Feststoffgehalt ergibt. Die Lösung wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine Trägerfolie (z.B. silikonisierte Polyterephthalsäureesterfolie) derart aufgetragen, daß ein Flächengewicht des getrockneten Klebstoffes von 50 g/m² resultiert.

3.2. Herstellung der glycerintrinitrathaltigen Gelatineschicht

10 g Gelatine, 2,32 g Glycerin, 0,51 g Polysorbat 80 und 26 g Wasser werden bei ca 60°C zu einer homogenen Lösung verarbeitet. 8 g einer handelsüblichen 10%igen Lösung von Glycerintrinitrat in Neutralöl werden bei 75°C in die Gelatinelösung einemulgiert. Die Emulsion wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine Trägerfolie (z.B. Polyterephthalsäureester) derart aufgetragen, daß ein Flächengewicht der getrockneten Gelatine mit der inkorporierten Wirkstofflösung von 40 g/m² resultiert.

3.3. Herstellung der Deckfolie mit Verankerungsschicht, wie 2.2

3.4. Herstellung der Transdermalsysteme

Die Herstellung erfolgt wie unter 2.5 beschrieben.

4. Vergleichsbeispiel

Die Herstellung des Transdermalsystems erfolgt analog Beispiel 1 wobei die Lagtimeschicht fortgelassen wird.

Patentansprüche

1. Transdermalsystem, umfassend:
 - a) eine Abdeckschicht (1),
 - b) eine wirkstoffhaltige Polymerschicht (3),
 - c) eine gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (4), und
 - d) eine Schutzschicht (5),dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht (3) hydrophile und/oder wasserlösliche Polymere umfaßt.
2. Transdermalsystem nach Anspruch 1, **gekennzeichnet** durch eine zwischen der wirkstoffhaltigen Polymerschicht (3) und der Abdeckschicht (1) angeordnete Haftkleberschicht (2), die gegebenenfalls wirkstoffhaltig ist.
3. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß der oder die Wirkstoff(e) in der Polymerschicht (3) nicht mit Wasser mischbar sind.
4. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß das hydrophile Polymer Gelatine oder Celluloseester oder -ether oder Derivate davon umfaßt.
5. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Polymerschicht (3) perforiert ist, so daß zumindest die Haftkleberschicht (4) mit auf der anderen Seite der Polymerschicht (3) gelegenen Schichten (1, 2) in Kontakt treten kann.
6. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Wirkstoffe in den jeweiligen Schichten als immobilisierte Wirkstofflösung(en) oder -dispersion(en) vorliegen.

7. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß

- a) die Schichten (2) und (4) wirkstofffrei sind, oder
- b) die Schicht (2) wirkstoffhaltig und die Schicht (4) wirkstofffrei ist, oder
- c) die Schicht (2) wirkstofffrei und die Schicht (4) wirkstoffhaltig ist, oder
- d) die Schichten (2) und (4) wirkstoffhaltig sind.

8. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Dicke der Schicht (4) 10 bis 300 µm, vorzugsweise 30 bis 100 µm beträgt.

9. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 2 bis 8, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Dicke der Schicht (2) 1 bis 300 µm, vorzugsweise 3 bis 100 µm beträgt.

10. Verfahren zur Herstellung eines Transdermalsystems nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß in frei wählbarer Reihenfolge eine Haftschicht (4) auf eine Schutzschicht (5) aufgebracht wird, auf die Haftschicht (4) eine wirkstoffhaltige, gegebenenfalls Perforationen aufweisende Polymerschicht (3) aufgebracht wird, auf die Polymerschicht (3) gegebenenfalls eine weitere Haftschicht (2) aufgebracht und auf die oberste Schicht eine Abdeckschicht (1) aufgebracht wird.

11. Transdermalsystem, umfassend:

- a) eine wirkstoffundurchdringliche Abdeckschicht (11),
- b) eine hydrophile und leicht wasserlösliche Membran,
- c) eine auf die Membran aufgeklebte und gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (14) und
- d) eine ablösbare Schutzschicht (15),
 - wobei die Abdeckschicht (11) und die Membran einen Hohlraum miteinander bilden,
 - in den der Wirkstoff in einem flüssigen Medium eingebracht ist, wobei

- Abdeckschicht (11) und Membran gegenüber dem wirkstoffhaltigen flüssigen Medium inert sind.

12. Transdermalsystem nach Anspruch 11, **gekennzeichnet** durch eine Membran aus Gelatine, Agar, Stärke oder einem synthetischen hydrophilen und leicht wasserlöslichen Polymermaterial.

13. Transdermalsystem nach Anspruch 11 oder 12, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Abdeckschicht (11) ringförmig mit der Membran oder direkt mit der Haftkleberschicht (14) verbunden ist.

14. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 11, 12 oder 13, dadurch **gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff in Form einer Lösung in einem Lösungsmittel vorliegt, insbesondere in einem natürlichen oder synthetischen Öl, vorzugsweise Terpentinöl, Silikonöl oder Neutralöl, oder in einem flüchtigen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Heptan, oder in einem ihrer Gemische.

15. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Abdeckschicht (1, 11) ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), insbesondere Polyester, vorzugsweise Polyterephthalsäureester, oder Polypropylen oder Polyethylen, oder ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), insbesondere Polyurethan, oder ein oder mehrere Gewebe oder Vliese umfaßt.

16. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Haftkleberschicht (4, 14) und/oder die Haftkleberschicht (2) unabhängig voneinander druckempfindliche Haftkleberschichten sind.

17. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Haftkleberschicht (4, 14) und/oder die Haftkleberschicht (2) ein Netz, Vlies oder Gewebe

enthalten, wobei deren Faden- oder Faserstärke vorzugsweise kleiner als die Haftkleberschichtdicke ist.

18. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Schutzschicht (5, 15) wiederablösbar ist und insbesondere eine silikonisierte Kunststofffolie oder ein Silikonpapier ist.

19. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff Testosteron, Nitroglycerin oder Gemische davon umfaßt.

20. Verwendung eines Transdermalsystems nach einem der vorstehenden Ansprüche zur Behandlung von Angina pectoris, zum Nicotinentzug oder bei Testosteronmangelerscheinungen.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Transdermalsystem, umfassend:

- a) eine Abdeckschicht (1),
- b) eine wirkstoffhaltige Polymerschicht (3),
- c) eine gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (4), und
- d) eine Schutzschicht (5),

dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht (3) hydrophile und/oder wasserlösliche Polymere umfaßt.

1. Transdermalsystem, umfassend

- (a) eine Abdeckschicht (1, 11),
- (b) ein wasserlösliches Material, das durch Hautfeuchtigkeit auflösbar ist,
- (c) eine gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (4, 14) und
- (d) eine davon ablösbare Schutzschicht, wobei das Transdermalsystem gekennzeichnet ist durch eine wirkstoffhaltige Polymerschicht (3), in der der Wirkstoff als nicht wassermischbare Wirkstofflösung oder als nicht wassermischbare Wirkstoffdispersion in einem wasserlöslichen Polymeren vorliegt.

1. Transdermalsystem, umfassend:
 - a) eine Abdeckschicht (1),
 - b) eine wirkstoffhaltige Polymerschicht (3),
 - c) eine gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (4), und
 - d) eine Schutzschicht (5),dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht
~~↪(3) hydrophile und/oder wasserlösliche Polymere umfaßt.~~
- ✓ 2. Transdermalsystem nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine zwischen der wirkstoffhaltigen Polymerschicht (3) und der Abdeckschicht (1) angeordnete Haftkleberschicht (2), die gegebenenfalls wirkstoffhaltig ist.
- ✓ 3. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Wirkstoff(e) in der Polymerschicht (3) nicht mit Wasser mischbar sind.
- ✓ 4. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Polymer Gelatine oder Celluloseester oder -ether oder Derivate davon umfaßt.
- ✓ 5. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerschicht (3) perforiert ist, so daß zumindest die Haftkleberschicht (4) mit auf der anderen Seite der Polymerschicht (3) gelegenen Schichten (1, 2) in Kontakt treten kann.
- ✓ 6. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe in den jeweiligen Schichten als immobilisierte Wirkstofflösung(en) oder -dispersion(en) vorliegen.

7. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) die Schichten (2) und (4) wirkstofffrei sind, oder
- b) die Schicht (2) wirkstoffhaltig und die Schicht (4) wirkstofffrei ist, oder
- c) die Schicht (2) wirkstofffrei und die Schicht (4) wirkstoffhaltig ist, oder
- d) die Schichten (2) und (4) wirkstoffhaltig sind.

8. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicke der Schicht (4) 10 bis 300 µm, vorzugsweise 30 bis 100 µm beträgt.

9. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 2 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicke der Schicht (2) 1 bis 300 µm, vorzugsweise 3 bis 100 µm beträgt.

10. Verfahren zur Herstellung eines Transdermalsystems nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in frei wählbarer Reihenfolge eine Haftschicht (4) auf eine Schutzschicht (5) aufgebracht wird, auf die Haftschicht (4) eine wirkstoffhaltige, gegebenenfalls Perforationen aufweisende Polymerschicht (3) aufgebracht wird, auf die Polymerschicht (3) gegebenenfalls eine weitere Haftschicht (2) aufgebracht und auf die oberste Schicht eine Abdeckschicht (1) aufgebracht wird.

11. Transdermalsystem, umfassend:

- a) eine wirkstoffundurchdringliche Abdeckschicht (11),
- b) eine hydrophile und leicht wasserlösliche Membran,
- c) eine auf die Membran aufgeklebte und gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (14) und
- d) eine ablösbare Schutzschicht (15),
 - wobei die Abdeckschicht (11) und die Membran einen Hohlraum miteinander bilden,
 - in den der Wirkstoff in einem flüssigen Medium eingebracht ist, wobei

~~Abdeckschicht (11) und Membran gegenüber dem wirkstoffhaltigen flüssigen Medium inert sind.~~

12. Transdermalsystem nach Anspruch 11, gekennzeichnet durch eine Membran aus Gelatine, Agar, Stärke oder einem synthetischen hydrophilen und leicht wasserlöslichen Polymermaterial.

13. Transdermalsystem nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Abdeckschicht (11) ringförmig mit der Membran oder direkt mit der Haftkleberschicht (14) verbunden ist.

14. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 11, 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in Form einer Lösung in einem Lösungsmittel vorliegt, insbesondere in einem natürlichen oder synthetischen Öl, vorzugsweise Terpentinöl, Silikonöl oder Neutralöl, oder in einem flüchtigen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Heptan, oder in einem ihrer Gemische.

15. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Abdeckschicht (1, 11) ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), insbesondere Polyester, vorzugsweise Polyterephthalsäureester, oder Polypropylen oder Polyethylen, oder ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), insbesondere Polyurethan, oder ein oder mehrere Gewebe oder Vliese umfaßt.

16. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Haftkleberschicht (4, 14) und/oder die Haftkleberschicht (2) unabhängig voneinander druckempfindliche Haftkleberschichten sind.

17. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Haftkleberschicht (4, 14) und/oder die Haftkleberschicht (2) ein Netz, Vlies oder Gewebe

325

enthalten, wobei deren Faden- oder Faserstärke vorzugsweise kleiner als die Haftkleberschichtdicke ist.

14 18. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzschicht (5, 15) wiederablösbar ist und insbesondere eine silikonisierte Kunststofffolie oder ein Silikonpapier ist.

15 19. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Testosteron, Nitroglycerin oder Gemische davon umfaßt.

16 20. Verwendung eines Transdermalsystems nach einem der vorstehenden Ansprüche zur Behandlung von Angina pectoris, zum Nicotinentzug oder bei Testosteronmangelerscheinungen.

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION
(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

Total

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 13 January 2000 (13.01.00)	in its capacity as elected Office
International application No. PCT/EP99/03554	Applicant's or agent's file reference
International filing date (day/month/year) 25 May 1999 (25.05.99)	Priority date (day/month/year) 22 May 1998 (22.05.98)
Applicant	FISCHER, Wilfried

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

07 December 1999 (07.12.99)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

BEST AVAILABLE COPY

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p>	<p>Authorized officer A. Karkachi</p>
<p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>

Patent Claims

1. A transdermal system comprising:
 - a) a cover layer (1),
 - b) an active-ingredient-containing polymer layer (3),
 - c) an optionally active-ingredient-containing adhesive layer (4),
and
 - d) a protective layer (5),characterised in that the active-ingredient-containing polymer layer (3) comprises hydrophilic and/or water-soluble polymers.
2. A transdermal system according to claim 1, **characterised** by an adhesive layer (2) arranged between the active-ingredient-containing polymer layer (3) and the cover layer (1), which adhesive layer (2) optionally contains active ingredient.
3. A transdermal system according to one of the preceding claims, **characterised** in that the active ingredient(s) in the polymer layer (3) is(are) not miscible with water.
4. A transdermal system according to any one of the preceding claims, **characterised** in that the hydrophilic polymer comprises gelatin or cellulose esters or ethers or derivatives thereof.
5. A transdermal system according to any one of the preceding claims, **characterised** in that the polymer layer (3) is perforated, so that at least the adhesive layer (4) can come into contact with layers (1, 2) disposed on the other side of the polymer layer (3).
6. A transdermal system according to any one of the preceding claims, **characterised** in that the active ingredients are present in the relevant layers in the form of (an) immobilised active ingredient solution(s) or dispersion(s).
7. A transdermal system according to any one of claims 2 to 6, **characterised** in that
 - a) the layers (2) and (4) are free of active ingredient, or
 - b) the layer (2) contains active ingredient and the layer (4) is free of active ingredient, or
 - c) the layer (2) is free of active ingredient and the layer (4) contains active ingredient, or

d) the layers (2) and (4) contain active ingredient.

8. A transdermal system according to any one of the preceding claims, **characterised** in that the thickness of the layer (4) is from 10 to 300 µm, preferably from 30 to 100 µm.

9. A transdermal system according to any one of claims 2 to 8, **characterised** in that the thickness of the layer (2) is from 1 to 300 µm, preferably from 3 to 100 µm.

10. A process for the manufacture of a transdermal system according to any one of the preceding claims, **characterised** in that, in a freely selectable order, an adhesive layer (4) is applied to a protective layer (5), an active-ingredient-containing polymer layer (3) optionally having perforations is applied to the adhesive layer (4), a further adhesive layer (2) is optionally applied to the polymer layer (3), and a cover layer (1) is applied to the top layer.

11. A transdermal system comprising:

- a) an active-ingredient-impenetrable cover layer (11),
- b) a hydrophilic and slightly water-soluble membrane,
- c) an adhesive layer (14) fixed adhesively to the membrane and optionally containing active ingredient and

- d) a detachable protective layer (15),
 - the cover layer (11) and the membrane forming with each other a cavity
 - into which the active ingredient in a liquid medium has been introduced,
 - the cover layer (11) and the membrane being inert towards the active-ingredient-containing liquid medium.

12. A transdermal system according to claim 11, **characterised** by a membrane consisting of gelatin, agar, starch or a synthetic hydrophilic and slightly water-soluble polymer material.

13. A transdermal system according to claim 11 or 12, **characterised** in that the cover layer (11) is joined in a ring to the membrane or is joined directly to the adhesive layer (14).

14. A transdermal system according to any one of claims 11, 12 and 13, **characterised** in that the active ingredient is present in the form of a solution in a solvent, especially in a natural or synthetic oil, preferably turpentine oil, silicone oil or neutral oil, or in a volatile organic solvent, preferably heptane, or in a mixture thereof.
15. A transdermal system according to any one of the preceding claims, **characterised** in that the cover layer (1, 11) comprises one or more water-vapour-impermeable material(s), especially polyester, preferably polyterephthalic acid ester, or polypropylene or polyethylene, or one or more water-vapour-impermeable material(s), especially polyurethane, or one or more woven or non-woven fabrics.
16. A transdermal system according to any one of the preceding claims, **characterised** in that the adhesive layer (4, 14) and/or the adhesive layer (2) are, independently of each other, pressure-sensitive adhesive layers.
17. A transdermal system according to any one of the preceding claims, **characterised** in that the adhesive layer (4, 14) and/or the adhesive layer (2) contain a net, a non-woven fabric or a woven fabric, the thread or fibre thickness thereof preferably being less than the thickness of the adhesive layer.
18. A transdermal system according to any one of the preceding claims, **characterised** in that the protective layer (5, 15) is re-detachable and is especially a siliconised plastics film or a silicone paper.
19. A transdermal system according to any one of the preceding claims, **characterised** in that the active ingredient comprises testosterone, nitroglycerine or mixtures thereof.
20. The use of a transdermal system according to any one of the preceding claims for the treatment of Angina pectoris, for nicotine withdrawal or in the case of testosterone deficiency symptoms.

1005
09/100434
Translation
Socio

PATENT COOPERATION TREATY

3

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/03554	International filing date (day/month/year) 25 May 1999 (25.05.99)	Priority date (day/month/year) 22 May 1998 (22.05.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/70		
Applicant	NOVOSIS PHARMA AG	

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 5 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07 December 1999 (07.12.99)	Date of completion of this report 04 October 2000 (04.10.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/03554

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

the international application as originally filed.

the description, pages 1-18, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.

the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1-16, filed with the letter of 27 September 2000 (27.09.2000),
Nos. _____, filed with the letter of _____.

the drawings, sheets/fig 1, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages _____

the claims, Nos. _____

the drawings, sheets/fig _____

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/03554

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

the entire international application.

claims Nos. 16

because:

the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*): _____

See Supplemental Box

the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*): _____

the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

no international search report has been established for said claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/03554

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

Claim 16 relates to a subject matter which, in the opinion of this Examining Authority, falls under PCT Rule 67.1(iv). An expert opinion concerning the industrial applicability of the subject matter of this claim will therefore not be established (PCT Article 34(4) (a) (i)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/03554V. **Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-16	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-16	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. This report makes reference to the following documents:

D1 = WO 89/7959
D2 = US-A-5 071 656
D3 = DE-A-33 33 444
D4 = WO 98/00118
D5 = EP-A-0 186 019
D6 = EP-A-0 208 395
D7 = DE-C1-195 17 145

2. D1 describes transdermal systems comprising a covering layer (D1: Claim 13), an active substance-containing polymer layer in the form of a reservoir that contains the active substance, water and methyl cellulose (D1: Claims 1 and 4 to 6) and an adhesive layer (D1: Claim 2). The transdermal system according to D1 can also contain a protective layer (D1: page 11, lines 12-16). According to the disclosure of D1, the covering layer and the membrane form a hollow chamber into which the active substance, in a liquid medium, is fed (D1: Figure 1). D1 does not describe a polymer layer in which the active substance is present as a non-water-miscible active substance

solution or active substance dispersion in a water-soluble polymer. The subject matter of the present claims is therefore novel over D1 (PCT Article 33(2)).

3. D2 discloses transdermal systems comprising a nitroglycerin-containing reservoir which is located in a hollow chamber formed by the covering layer and the membrane. Said transdermal system contains still other layers on the side facing the skin. D2 does not describe a polymer layer in which the active substance is present in a non-water-miscible active substance solution or active substance dispersion in a water-soluble polymer. The subject matter of the present claims is therefore novel over D2 (PCT Article 33(2)).
4. D3 discloses a transdermal system comprising gelatin as a water-soluble polymer in which the nitroglycerin is imbedded as a freely moving water-insoluble active substance. In addition, a transmission medium such as glycerin or propylene glycol can be present. Since a mixture consisting of nitroglycerin and propylene glycol or glycerin is a water-miscible solution or dispersion, the claimed subject matter is also novel over D3.
5. The transdermal therapeutic systems disclosed in D4 which contain a reservoir and, for example, testosterone, hydroxypropyl cellulose and ethanol (D4: Figures 1-2c; Example 1; page 13, lines 11-14) are not prejudicial to the novelty (PCT Article 33(2)) of the subject matter of the present claims, since that document also does not disclose any water-miscible solutions or dispersions within the meaning

of present Claim 1.

6. D5 describes an active substance plaster containing a covering layer, an active substance-containing adhesive layer and a removable protective layer, the adhesive layer dividing itself into an active substance reservoir containing polymers that can swell in water and an adhesive layer optionally containing an active substance. An additional separating layer can be applied between the reservoir layer and adhesive layer (D5: page 3, lines 5-21, and page 4, lines 25-34). D5 does not describe any water-soluble polymers and is therefore also not prejudicial to the novelty of the subject matter of the present claims (PCT Article 33(2)).
7. The active substance plasters according to D6 also differ from the subject matter of the present claims, since that document also does not disclose any non-water-miscible solutions or dispersions within the meaning of the present Claim 1 (D6: claims, Figure 3, column 10, lines 28-32).
8. The transdermal therapeutic system according to D7 (D7: claims, Figure 1) discloses neither water-soluble polymers nor non-water-miscible solutions or dispersions within the meaning of the present Claim 1 and is therefore not relevant to the subject matter of the present claims.
9. The requirements of novelty pursuant to PCT Article 33(2) are therefore met.
10. The subject matter of the present claims meets the requirements of PCT Article 33(3) owing to the

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/03554

variable active substance release adapted to the body's time-dependent requirement of the active substance, which is not obvious from any of the cited documents.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/EP 99/03554**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

11. The description is not in line with the claims (PCT Article 5.1(a) (iii)).

VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 06 OCT 2000

WIPO

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P507	WEITERES VORGEHEN		siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/03554	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 25/05/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 22/05/1998	
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70			
Anmelder NOVOSIS PHARMA AG et al.			

<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 5 Blätter.</p>
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input checked="" type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 07/12/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 04.10.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde: Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Lindner, A Tel. Nr. +49 89 2399 8640



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/03554

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.:*)

Beschreibung, Seiten:

1-18 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-16 eingereicht bei der persönlichen Rücksprache am 27/09/2000

Zeichnungen, Nr.:

1 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

Beschreibung, Seiten:
 Ansprüche, Nr.:
 Zeichnungen, Blatt:

3. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erforderlicher Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

die gesamte internationale Anmeldung.
 Ansprüche Nr. 16.

Begründung:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/03554

Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-16
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 1-16
	Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-15
	Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

III:

Der Anspruch 16 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieses Anspruches kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

V:

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1 = WO 89/07959
D2 = US-A-5 071 656
D3 = DE-A-33 33 444
D4 = WO 98/00118
D5 = EP-A-0 186 019
D6 = EP-A-0 208 395
D7 = DE-C1-195 17 145
2. D1 beschreibt Transdermalsysteme enthaltend eine Abdeckschicht (D1: Anspruch 13), eine wirkstoffhaltige Polymerschicht in Form eines Reservoirs enthaltend den Wirkstoff, Wasser und Methylcellulose (D1: Ansprüche 1 und 4-6) und eine Haftkleberschicht (D1: Anspruch 2). Das Transdermalsystem gemäß D1 kann zusätzlich eine Schutzschicht enthalten (D1: S. 11, Z. 12-16). Gemäß der Offenbarung von D1 bilden Abdeckschicht und Membran einen Hohlraum, in den der Wirkstoff in einem flüssigen Medium eingebracht ist (D1: Abbildung 1). D1 beschreibt keine Polymerschicht, in der der Wirkstoff als nicht wassermischbare Wirkstofflösung oder Wirkstoffdispersion in einem wasserlöslichen Polymer vorliegt. Folglich ist der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche neu gegenüber D1 (Artikel 33(2) PCT).
3. D2 offenbart Transdermalsysteme enthaltend ein nitroglycerinhältiges Reservoir, das sich in einem von der Abdeckschicht und Membran gebildeten Hohlraum befindet. Besagtes Transdermalsystem enthält zu der Haut zugewandten Seite noch weitere Schichten. D2 beschreibt keine Polymerschicht, in der der Wirkstoff

als nicht wassermischbare Wirkstofflösung oder Wirkstoffdispersion in einem wasserlöslichen Polymer vorliegt. Folglich ist der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche neu gegenüber D2 (Artikel 33(2) PCT).

4. D3 offenbart ein Transdermalsystem, enthaltend Gelatine als wasserlösliches Polymer, in dem Nitroglycerin als freibeweglicher wasserunlöslicher Wirkstoff eingebettet ist. Zusätzlich kann ein Überträgermedium wie z.B. Glycerin oder Propylenglycol enthalten sein. Da ein Gemisch bestehend aus Nitroglycerin und Propylenglycol oder Glycerin eine wassermischbare Lösung oder Dispersion darstellt, ist der beanspruchte Gegenstand auch neu gegenüber D3.
5. Auch die in D4 offenbarten transdermalen therapeutischen Systeme, enthaltend ein Reservoir, enthaltend z.B. Testosteron, Hydroxypropylcellulose und Ethanol (D4: Figuren 1-2c; Beispiel 1; S. 13, Z. 11-14), sind nicht neuheitsschädlich (Artikel 33(2) PCT) für den Gegenstand der vorliegenden Ansprüche, da auch hier keine nicht wassermischbaren Lösungen oder Dispersionen im Sinne des vorliegenden Anspruchs 1 offenbart werden.
6. D5 beschreibt Wirkstoffpflaster enthaltend eine Deckschicht, eine wirkstoffhaltige Klebeschicht und eine ablösbare Schutzschicht, wobei sich die Klebeschicht ihrerseits aufteilt in ein in Wasser quellbare Polymere enthaltendes Wirkstoffreservoir und in eine gegebenenfalls wirkstoffhaltige Klebeschicht. Zwischen Reservoirschicht und Klebeschicht kann eine zusätzliche Trennschicht angebracht sein (D5: S. 3, Z. 5-21 und S. 4, Z. 25-34). D5 beschreibt keine wasserlöslichen Polymere und ist somit ebenfalls nicht neuheitsschädlich für den Gegenstand der vorliegenden Ansprüche (Artikel 33(2) PCT).
7. Auch die Wirkstoffpflaster gemäß D6 unterscheiden sich von dem Gegenstand der vorliegenden Ansprüche, da auch hier keine nicht wassermischbaren Lösungen oder Dispersionen im Sinne des vorliegenden Anspruchs 1 offenbart werden. (D6: Ansprüche; Figur 3; Spalte 10, Z. 28-32).
8. Das transdermale therapeutische System gemäß D7 (D7: Ansprüche, Figur 1) offenbart weder wasserlösliche Polymere noch nicht wassermischbare Lösungen oder Dispersionen im Sinne des vorliegenden Anspruchs 1 und ist daher nicht

relevant für den Gegenstand der vorliegenden Ansprüche.

9. Der Erfordernisse der Neuheit gemäß Artikel 33(2) PCT sind somit erfüllt.
10. Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche erfüllt die Erfordernisse von Artikel 33(3) PCT aufgrund der variablen, dem zeitabhängigen Wirkstoffbedarf des Körpers angepassten Wirkstofffreisetzung, die sich aus keinem der oben zitierten Dokumente in naheliegender Weise ergibt.

VIII:

11. Die Beschreibung steht nicht, wie in Regel 5.1 a) iii) PCT vorgeschrieben, in Einklang mit den Ansprüchen.

Neuer Anspruch 1:**1. Transdermalsystem, umfassend**

- (a) eine Abdeckschicht (1, 11),
- (b) ein wasserlösliches Material, das durch Hautfeuchtigkeit auflösbar ist,
- (c) eine gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (4, 14) und
- (d) eine davon ablösbare Schutzschicht, wobei das Transdermalsystem gekennzeichnet ist durch eine wirkstoffhaltige Polymerschicht (3), in der der Wirkstoff als nicht wassermischbare Wirkstofflösung oder als nicht wassermischbare Wirkstoffdispersion in einem wasserlöslichen Polymeren vorliegt.

GEÄNDERTES BLATT

Patentansprüche

1. Transdermalsystem, umfassend:
 - a) eine Abdeckschicht (1),
 - b) eine wirkstoffhaltige Polymerschicht (3),
 - c) eine gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (4), und
 - d) eine Schutzschicht (5),

dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht (3) ~~hydrophile und/oder wasserlösliche Polymere umfaßt.~~
- ✓ 2. Transdermalsystem nach Anspruch 1, **gekennzeichnet** durch eine zwischen der wirkstoffhaltigen Polymerschicht (3) und der Abdeckschicht (1) angeordnete Haftkleberschicht (2), die gegebenenfalls wirkstoffhaltig ist.
- ✓ 3. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß der oder die Wirkstoff(e) in der Polymerschicht (3) nicht mit Wasser mischbar sind.
- ✓ 4. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß das hydrophile Polymer Gelatine oder Celluloseester oder -ether oder Derivate davon umfaßt.
- ✓ 5. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Polymerschicht (3) perforiert ist, so daß zumindest die Haftkleberschicht (4) mit auf der anderen Seite der Polymerschicht (3) gelegenen Schichten (1, 2) in Kontakt treten kann.
- ✓ 6. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Wirkstoffe in den jeweiligen Schichten als immobilisierte Wirkstofflösung(en) oder -dispersion(en) vorliegen.

GEÄNDERTES BLATT

7. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) die Schichten (2) und (4) wirkstofffrei sind, oder
- b) die Schicht (2) wirkstoffhaltig und die Schicht (4) wirkstofffrei ist, oder
- c) die Schicht (2) wirkstofffrei und die Schicht (4) wirkstoffhaltig ist, oder
- d) die Schichten (2) und (4) wirkstoffhaltig sind.

8. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicke der Schicht (4) 10 bis 300 µm, vorzugsweise 30 bis 100 µm beträgt.

9. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 2 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicke der Schicht (2) 1 bis 300 µm, vorzugsweise 3 bis 100 µm beträgt.

10. Verfahren zur Herstellung eines Transdermalsystems nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in frei wählbarer Reihenfolge eine Haftschicht (4) auf eine Schutzschicht (5) aufgebracht wird, auf die Haftschicht (4) eine wirkstoffhaltige, gegebenenfalls Perforationen aufweisende Polymerschicht (3) aufgebracht wird, auf die Polymerschicht (3) gegebenenfalls eine weitere Haftschicht (2) aufgebracht und auf die oberste Schicht eine Abdeckschicht (1) aufgebracht wird.

11. Transdermalsystem, umfassend:

- a) eine wirkstoffundurchdringliche Abdeckschicht (11),
- b) eine hydrophile und leicht wasserlösliche Membran,
- c) eine auf die Membran aufgeklebte und gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (14) und
- d) eine ablösbare Schutzschicht (15),
 - wobei die Abdeckschicht (11) und die Membran einen Hohlraum miteinander bilden,
 - in den der Wirkstoff in einem flüssigen Medium eingebracht ist, wobei

GEÄNDERTES BLATT

~~Abdeckschicht (11) und Membran gegenüber dem wirkstoffhaltigen flüssigen Medium inert sind.~~

12. Transdermalsystem nach Anspruch 11, gekennzeichnet durch eine Membran aus Gelatine, Agar, Stärke oder einem synthetischen hydrophilen und leicht wasserlöslichen Polymermaterial.

13. Transdermalsystem nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Abdeckschicht (11) ringförmig mit der Membran oder direkt mit der Haftkleberschicht (14) verbunden ist.

14. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 11, 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in Form einer Lösung in einem Lösungsmittel vorliegt, insbesondere in einem natürlichen oder synthetischen Öl, vorzugsweise Terpentinöl, Silikonöl oder Neutralöl, oder in einem flüchtigen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Heptan, oder in einem ihrer Gemische.

15. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Abdeckschicht (1, 11) ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), insbesondere Polyester, vorzugsweise Polyterephthalsäureester, oder Polypropylen oder Polyethylen, oder ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), insbesondere Polyurethan, oder ein oder mehrere Gewebe oder Vliese umfaßt.

16. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Haftkleberschicht (4, 14) und/oder die Haftkleberschicht (2) unabhängig voneinander druckempfindliche Haftkleberschichten sind.

17. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Haftkleberschicht (4, 14) und/oder die Haftkleberschicht (2) ein Netz, Vlies oder Gewebe

325

enthalten, wobei deren Faden- oder Faserstärke vorzugsweise kleiner als die Haftkleberschichtdicke ist.

14 18. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzschicht (5, 15) wiederablösbar ist und insbesondere eine silikonisierte Kunststofffolie oder ein Silikonpapier ist.

15 18. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Testosteron, Nitroglycerin oder Gemische davon umfaßt.

16 20. Verwendung eines Transdermalsystems nach einem der vorstehenden Ansprüche zur Behandlung von Angina pectoris, zum Nicotinentzug oder bei Testosteronmangelerscheinungen.

GEÄNDERTES BLATT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03554

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 89 07959 A (TUCKER MARK RUPERT ;TUCKER JOHN MARK (GB)) 8. September 1989 (1989-09-08) Seite 5, Zeile 38 – Seite 6, Zeile 29 Seite 11, Zeile 1 – Seite 12, Zeile 21; Abbildungen 1-7; Beispiel 1 Seite 15, Zeile 7 – Zeile 21 Ansprüche ---	1,3,4, 6-8, 10-16, 19,20
X	WO 95 24172 A (THERATECH INC) 14. September 1995 (1995-09-14) Seite 5, Zeile 15 – Seite 6, Zeile 21 Seite 15, Zeile 35 – Seite 18, Zeile 5 Seite 18, Zeile 25 – Seite 19, Zeile 16 Seite 14, Zeile 12 – Zeile 26; Abbildungen 1-4; Beispiele 1-5 Ansprüche 2,26-35 ---	1-4,6-9, 15,16,20
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

^a Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
10. September 1999	20/09/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter
Epskamp, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03554

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 071 656 A (ZAFFARONI ALEJANDRO ET AL) 10. Dezember 1991 (1991-12-10) Spalte 2, Zeile 57 - Spalte 3, Zeile 46 Spalte 6, Zeile 28 - Spalte 8, Zeile 14; Abbildungen 1-4 Abbildungen 7,13; Beispiele 1-3 Ansprüche 1,2,9,18,19,23 ---	11-16, 18-20
X	DE 33 33 444 A (POHL BOSKAMP GMBH CHEM PHARMA) 11. April 1985 (1985-04-11) Seite 4, Zeile 17 - Seite 5, Zeile 16 Seite 6, Zeile 6 - Zeile 14 Seite 7, Zeile 21 - Zeile 32 Ansprüche; Beispiel ---	1,3,4,6, 7,10,15, 16,19,20
X	WO 98 00118 A (ALZA CORP) 8. Januar 1998 (1998-01-08) Seite 10, Zeile 11 - Seite 12, Zeile 2; Abbildungen 1,2A-C Seite 13, Zeile 11 - Zeile 21 Ansprüche 15-25; Abbildung 3; Beispiel 1 ---	1,3,4, 6-8,10, 15,16, 18-20
X	EP 0 186 019 A (SCHWARZ GMBH) 2. Juli 1986 (1986-07-02) Seite 3, Zeile 5 - Zeile 21 Seite 4, Zeile 25 - Seite 5, Zeile 1 Seite 6, Zeile 4 - Zeile 17 Abbildung 1; Beispiele 1,2 ---	1,3,6,7, 10, 15-17, 19,20
X	EP 0 208 395 A (EURO CELTIQUE SA) 14. Januar 1987 (1987-01-14) Spalte 2, Zeile 8 - Zeile 20 Spalte 2, Zeile 49 - Spalte 3, Zeile 27 Abbildung 1; Beispiele 1,CLINICAL-TRIAL Ansprüche 1,5 ---	1,3,4,6, 7,10,15, 16,19,20
X	DE 195 17 145 C (HEXAL PHARMAFORSCHUNG GMBH) 28. November 1996 (1996-11-28) Spalte 2, Zeile 23 - Zeile 43 Spalte 3, Zeile 4 - Zeile 22; Abbildung 1 Ansprüche 1-3,8; Beispiel ---	1,3,4, 6-8,15, 16,19,20
A	EP 0 227 836 A (TEIJIN LTD) 8. Juli 1987 (1987-07-08) Seite 5, Zeile 5 - Zeile 24 Seite 7, Zeile 4 - Seite 8, Zeile 29 REFERENCE EXAMPLES 1,2; Beispiel 1 Ansprüche 1-3,6 -----	1,2,5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03554

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 8907959	A	08-09-1989	AT	105494 T	15-05-1994
			AU	618085 B	12-12-1991
			AU	3289589 A	22-09-1989
			DE	68915291 D	16-06-1994
			DE	68915291 T	01-09-1994
			EP	0336543 A	11-10-1989
			EP	0508979 A	21-10-1992
			ES	2052071 T	01-07-1994
			GB	2232892 A, B	02-01-1991
			IN	172748 A	20-11-1993
			JP	2716231 B	18-02-1998
			JP	3503636 T	15-08-1991
			KR	9709723 B	17-06-1997
			US	5254346 A	19-10-1993

WO 9524172	A	14-09-1995	AU	676430 B	06-03-1997
			AU	1831895 A	25-09-1995
			CA	2183083 A	14-09-1995
			CN	1143314 A	19-02-1997
			EP	0743842 A	27-11-1996
			JP	9509960 T	07-10-1997
			US	5626866 A	06-05-1997
			ZA	9501247 A	12-12-1995

US 5071656	A	10-12-1991	KEINE		

DE 3333444	A	11-04-1985	KEINE		

WO 9800118	A	08-01-1998	AU	3603597 A	21-01-1998
			EP	0909167 A	21-04-1999

EP 0186019	A	02-07-1986	AT	95430 T	15-10-1993
			AU	576650 B	01-09-1988
			AU	5146185 A	17-07-1986
			CA	1255592 A	13-06-1989
			CS	8509647 A	13-10-1989
			DD	243856 A	18-03-1987
			DE	3587616 D	11-11-1993
			DK	596085 A	23-06-1986
			FI	855124 A, B,	23-06-1986
			GR	853101 A	15-04-1986
			HR	920995 B	30-04-1999
			IE	60569 B	27-07-1994
			JP	1973905 C	27-09-1995
			JP	6104623 B	21-12-1994
			JP	61155321 A	15-07-1986
			PH	22931 A	24-01-1989
			PT	81751 A, B	02-01-1986
			SI	8512016 A	31-10-1996
			US	4668232 A	26-05-1987
			YU	201685 A	31-08-1988

EP 0208395	A	14-01-1987	AT	48762 T	15-01-1990
			JP	1931991 C	12-05-1995
			JP	6059316 B	10-08-1994
			JP	61265150 A	22-11-1986

DE 19517145	C	28-11-1996	AU	702710 B	04-03-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03554

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19517145 C		AU	5805096 A	29-11-1996
		BR	9608255 A	02-02-1999
		CA	2220358 A	14-11-1996
		CN	1183723 A	03-06-1998
		CZ	9703512 A	18-03-1998
		WO	9635427 A	14-11-1996
		EP	0825865 A	04-03-1998
		HU	9801130 A	28-08-1998
		NO	975140 A	10-11-1997
		NZ	308516 A	28-05-1999
		PL	323145 A	16-03-1998
		SK	149797 A	06-05-1998
		ZA	9603743 A	18-11-1996
EP 0227836 A	08-07-1987	JP	1705753 C	27-10-1992
		JP	3071406 B	13-11-1991
		JP	61293911 A	24-12-1986
		AU	587474 B	17-08-1989
		AU	5997586 A	30-01-1987
		DE	3683144 A	06-02-1992
		WO	8700046 A	15-01-1987
		US	4801458 A	31-01-1989

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03554

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.

weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Bemerkung: Obwohl der Anspruch 20 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

2. Ansprüche Nr.

weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. Ansprüche Nr.

weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03554

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 19517145 C		AU 5805096 A		29-11-1996
		BR 9608255 A		02-02-1999
		CA 2220358 A		14-11-1996
		CN 1183723 A		03-06-1998
		CZ 9703512 A		18-03-1998
		WO 9635427 A		14-11-1996
		EP 0825865 A		04-03-1998
		HU 9801130 A		28-08-1998
		NO 975140 A		10-11-1997
		NZ 308516 A		28-05-1999
		PL 323145 A		16-03-1998
		SK 149797 A		06-05-1998
		ZA 9603743 A		18-11-1996
<hr/>				
EP 0227836 A	08-07-1987	JP 1705753 C		27-10-1992
		JP 3071406 B		13-11-1991
		JP 61293911 A		24-12-1986
		AU 587474 B		17-08-1989
		AU 5997586 A		30-01-1987
		DE 3683144 A		06-02-1992
		WO 8700046 A		15-01-1987
		US 4801458 A		31-01-1989
<hr/>				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03554

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 8907959	A	08-09-1989	AT 105494 T AU 618085 B AU 3289589 A DE 68915291 D DE 68915291 T EP 0336543 A EP 0508979 A ES 2052071 T GB 2232892 A, B IN 172748 A JP 2716231 B JP 3503636 T KR 9709723 B US 5254346 A		15-05-1994 12-12-1991 22-09-1989 16-06-1994 01-09-1994 11-10-1989 21-10-1992 01-07-1994 02-01-1991 20-11-1993 18-02-1998 15-08-1991 17-06-1997 19-10-1993
WO 9524172	A	14-09-1995	AU 676430 B AU 1831895 A CA 2183083 A CN 1143314 A EP 0743842 A JP 9509960 T US 5626866 A ZA 9501247 A		06-03-1997 25-09-1995 14-09-1995 19-02-1997 27-11-1996 07-10-1997 06-05-1997 12-12-1995
US 5071656	A	10-12-1991	NONE		
DE 3333444	A	11-04-1985	NONE		
WO 9800118	A	08-01-1998	AU 3603597 A EP 0909167 A		21-01-1998 21-04-1999
EP 0186019	A	02-07-1986	AT 95430 T AU 576650 B AU 5146185 A CA 1255592 A CS 8509647 A DD 243856 A DE 3587616 D DK 596085 A FI 855124 A, B, GR 853101 A HR 920995 B IE 60569 B JP 1973905 C JP 6104623 B JP 61155321 A PH 22931 A PT 81751 A, B SI 8512016 A US 4668232 A YU 201685 A		15-10-1993 01-09-1988 17-07-1986 13-06-1989 13-10-1989 18-03-1987 11-11-1993 23-06-1986 23-06-1986 15-04-1986 30-04-1999 27-07-1994 27-09-1995 21-12-1994 15-07-1986 24-01-1989 02-01-1986 31-10-1996 26-05-1987 31-08-1988
EP 0208395	A	14-01-1987	AT 48762 T JP 1931991 C JP 6059316 B JP 61265150 A		15-01-1990 12-05-1995 10-08-1994 22-11-1986
DE 19517145	C	28-11-1996	AU 702710 B		04-03-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03554

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl der Anspruch 20 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP99/03554

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.

Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claim 20 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2.

Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.

Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.

As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2.

As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3.

As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4.

No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

enthalten, wobei deren Faden- oder Faserstärke vorzugsweise kleiner als die Haftkleberschichtdicke ist.

18. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Schutzschicht (5, 15) wiederablösbar ist und insbesondere eine silikonisierte Kunststofffolie oder ein Silikonpapier ist.

19. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff Testosteron, Nitroglycerin oder Gemische davon umfaßt.

20. Verwendung eines Transdermalsystems nach einem der vorstehenden Ansprüche zur Behandlung von Angina pectoris, zum Nicotinentzug oder bei Testosteronmangelerscheinungen.

- Abdeckschicht (11) und Membran gegenüber dem wirkstoffhaltigen flüssigen Medium inert sind.

12. Transdermalsystem nach Anspruch 11, *gekennzeichnet* durch eine Membran aus Gelatine, Agar, Stärke oder einem synthetischen hydrophilen und leicht wasserlöslichen Polymermaterial.

13. Transdermalsystem nach Anspruch 11 oder 12, dadurch *gekennzeichnet*, daß die Abdeckschicht (11) ringförmig mit der Membran oder direkt mit der Haftkleberschicht (14) verbunden ist.

14. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 11, 12 oder 13, dadurch *gekennzeichnet*, daß der Wirkstoff in Form einer Lösung in einem Lösungsmittel vorliegt, insbesondere in einem natürlichen oder synthetischen Öl, vorzugsweise Terpentinöl, Silikonöl oder Neutralöl, oder in einem flüchtigen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Heptan, oder in einem ihrer Gemische.

15. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch *gekennzeichnet*, daß die Abdeckschicht (1, 11) ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), insbesondere Polyester, vorzugsweise Polyterephthalsäureester, oder Polypropylen oder Polyethylen, oder ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), insbesondere Polyurethan, oder ein oder mehrere Gewebe oder Vliese umfaßt.

16. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch *gekennzeichnet*, daß die Haftkleberschicht (4, 14) und/oder die Haftkleberschicht (2) unabhängig voneinander druckempfindliche Haftkleberschichten sind.

17. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch *gekennzeichnet*, daß die Haftkleberschicht (4, 14) und/oder die Haftkleberschicht (2) ein Netz, Vlies oder Gewebe

7. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß

- a) die Schichten (2) und (4) wirkstofffrei sind, oder
- b) die Schicht (2) wirkstoffhaltig und die Schicht (4) wirkstofffrei ist, oder
- c) die Schicht (2) wirkstofffrei und die Schicht (4) wirkstoffhaltig ist, oder
- d) die Schichten (2) und (4) wirkstoffhaltig sind.

8. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Dicke der Schicht (4) 10 bis 300 µm, vorzugsweise 30 bis 100 µm beträgt.

9. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 2 bis 8, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Dicke der Schicht (2) 1 bis 300 µm, vorzugsweise 3 bis 100 µm beträgt.

10. Verfahren zur Herstellung eines Transdermalsystems nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß in frei wählbarer Reihenfolge eine Haftschicht (4) auf eine Schutzschicht (5) aufgebracht wird, auf die Haftschicht (4) eine wirkstoffhaltige, gegebenenfalls Perforationen aufweisende Polymerschicht (3) aufgebracht wird, auf die Polymerschicht (3) gegebenenfalls eine weitere Haftschicht (2) aufgebracht und auf die oberste Schicht eine Abdeckschicht (1) aufgebracht wird.

11. Transdermalsystem, umfassend:

- a) eine wirkstoffundurchdringliche Abdeckschicht (11),
- b) eine hydrophile und leicht wasserlösliche Membran,
- c) eine auf die Membran aufgeklebte und gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (14) und
- d) eine ablösbare Schutzschicht (15),
 - wobei die Abdeckschicht (11) und die Membran einen Hohlraum miteinander bilden,
 - in den der Wirkstoff in einem flüssigen Medium eingebracht ist, wobei

Patentansprüche

1. Transdermalsystem, umfassend:
 - a) eine Abdeckschicht (1),
 - b) eine wirkstoffhaltige Polymerschicht (3),
 - c) eine gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (4), und
 - d) eine Schutzschicht (5),dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht (3) hydrophile und/oder wasserlösliche Polymere umfaßt.
2. Transdermalsystem nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine zwischen der wirkstoffhaltigen Polymerschicht (3) und der Abdeckschicht (1) angeordnete Haftkleberschicht (2), die gegebenenfalls wirkstoffhaltig ist.
3. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Wirkstoff(e) in der Polymerschicht (3) nicht mit Wasser mischbar sind.
4. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Polymer Gelatine oder Celluloseester oder -ether oder Derivate davon umfaßt.
5. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerschicht (3) perforiert ist, so daß zumindest die Haftkleberschicht (4) mit auf der anderen Seite der Polymerschicht (3) gelegenen Schichten (1, 2) in Kontakt treten kann.
6. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe in den jeweiligen Schichten als immobilisierte Wirkstofflösung(en) oder -dispersion(en) vorliegen.

Lösung wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine Trägerfolie (z.B. silikonisierte Polyterephthalsäureesterfolie) derart aufgetragen, daß ein Flächengewicht des getrockneten Klebstoffes von 50g/m² resultiert.

3.2. Herstellung der glycerintrinitrathaltigen Gelatine-schicht

10g Gelatine, 2,32g Glycerin, 0,51g Polysorbat 80 und 26g Wasser werden bei ca. 60°C zu einer homogenen Lösung verarbeitet. 8g einer handelsüblichen 10%igen Lösung von Glycerintrinitrat in Neutralöl werden bei 75°C in die Gelatinelösung einemulgiert. Die Emulsion wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine Trägerfolie (z.B. Polyterephthalsäureester) derart aufgetragen, daß ein Flächengewicht der getrockneten Gelatine mit der inkorporierten Wirkstofflösung von 40g/m² resultiert.

3.3. Herstellung der Deckfolie mit Verankerungsschicht, wie 2.2.

3.4. Herstellung der Transdermalsysteme

Die Herstellung erfolgt wie unter 2.5 beschrieben.

4. Vergleichsbeispiel

Die Herstellung des Transdermalsystems erfolgt analog Beispiel 1 wobei die Lagtimeschicht fortgelassen wird.

Flächengewicht der getrockneten Gelatine mit der inkorporierten Wirkstofflösung von 32 g/m² resultiert.

2.5. Herstellung der Transdermalsysteme

Auf die nicht abgedeckte Seite der Klebstoffsicht aus 2.1 wird die wirkstoffhaltige Gelatineschicht aufkaschiert. Die Klebstoffsicht der Abdeckfolie wiederum wird auf die Gelatineschicht aufkaschiert. Das nun 5-schichtige Laminat, bestehend aus Abdeckfolie, Verankerungsschicht, wirkstoffhaltiger Gelatineschicht, Klebstoffsicht und silikonisierter Polyesterfolie wird in einer geeigneten Stanz- oder Schneidvorrichtung zu Transdermalsystemen mit einem Durchmesser von z. B. 2 cm verarbeitet. Nach Entfernen der silikonisierten Polyesterfolie kann das System mit der druckempfindlichen Haftsicht auf die Haut aufgeklebt werden.

3. Glycerintrinitrathaltiges Matrix Transdermalsystem

Das Beispiel beschreibt ein Matrixsystem bei dem eine ölige Glycerintrinitratlösung in eine Gelatineschicht inkorporiert und mit einer glycerintrinitrathaltigen Klebstoffsicht kombiniert wird.

3.1. Herstellung der glycerintrinitrathaltigen Klebstoffsicht.

Glycerinitrinitrat wird in einer Lösung von Duro-Tak 2052 in einer Menge gelöst, daß eine 10%ige Konzentration in Bezug auf den Feststoffgehalt ergibt. Die

2. Testosteronhaltiges Matrix Transdermalsystem

Das Beispiel beschreibt ein Matrixsystem, in dem eine ölige Testosteronlösung in einem hydrophilen Polymer immobilisiert ist.

Abbildung 2 zeigt die, unter den Bedingungen wie in 1. beschrieben, *in vitro* Hautpermeation eines Matrixsystems zusammen mit dem Vergleichsbeispiel. Es ist deutlich eine Lagtime von ca. 3 Stunden zu erkennen.

2.1. Herstellung der Klebstoffsicht wie in 1.1 beschrieben

2.2. Herstellung der Abdeckfolie mit Verankerungsschicht

Ein handelsüblicher druckempfindlicher Haftkleber (Duro-Tak 2070) wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine Trägerfolie (z.B. Polyterephthalsäureester) derart aufgetragen, daß ein Flächengewicht des getrockneten Klebstoffes von 3 g/m² resultiert.

2.3. Herstellung der Wirkstofflösung wie in 1.3 beschrieben

2.4. Herstellung der wirkstoffhaltigen hydrophilen Polymerschicht 10 g Gelatine, 2,32 g Glycerin, 0,51 g Polysorbat 80 und 26 g Wasser werden bei ca 60°C zu einer homogenen Lösung verarbeitet. 8 g der Wirkstofflösung aus 2.2 werden bei 75°C in die Gelatinelösung einemulgiert. Die Emulsion wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine Trägerfolie (z.B. Polyterephthalsäureester) derart aufgetragen, daß ein

1.2. Herstellung der Lagtimeschicht

10 g Gelatine, 0,2 g Polysorbat 80, 4,02 g Glycerin und 25,8 g Wasser werden auf ca 80°C erhitzt. Die auf 50°C abgekühlte Gelatinelösung wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine Trägerfolie (z.B. Polyterephthalsäureester) derart aufgetragen, daß ein Flächengewicht der getrockneten Gelatine von 45 g/m² resultiert.

1.3. Herstellung der Wirkstofflösung

Testosteron wird in einem terpenhaltigen Pflanzenöl bis zur Sättigung gelöst (Konzentration: 8,6%)

1.4. Herstellung des Transdermalsystems

Aus der Lagtimeschicht aus 1.2 werden kreisförmige Abschnitte mit einem Durchmesser von 1,5 cm ausgestanzt. Die Abschnitte werden auf die nichtabgedeckte Seite der Klebstoffschicht aus 1.1 aufgepreßt. Aus einer Polyterephthalsäureesterfolie einer Stärke von 15 µm (Deckfolie) werden kreisförmige Abschnitte mit einem Durchmesser von 2 cm ausgeschnitten. Diese Folienabschnitte werden in einer geeigneten Montagemaschine zentrisch auf die Gelatinefolienstücke aufgebracht und mit der darunterliegenden Klebeschicht verklebt wobei gleichzeitig mittels einer Füllnadel 0,5 ml der Wirkstofflösung in den entstehenden Hohlraum zwischen Gelatinefolie und Deckfolie eingebracht wird. Nach Herausziehen der Füllnadel wird die Füllöffnung verschlossen und die Transdermalsysteme mit einem Durchmesser von 2 cm ausgestanzt.

Beispiele

1. Testosteronhaltiges Reservoir Transdermalsystem

Das Beispiel beschreibt ein Reservoirsystem in dem Testosteron in einem terpenhaltigen Pflanzenöl gelöst ist. In der Abbildung 1 ist die *in vitro* Hautpermeationscharakteristik dieses Systems zusammen mit dem Vergleichsbeispiel dargestellt. Das Vergleichsbeispiel enthält kein die Wirkstoffpermeation zeitlich verzögerndes Element und stellt die Permeation des Testosteron durch eine reine Klebstoffmembran dar. Die Testpräparate wurden auf die isolierte Haut von Nacktmäusen geklebt und die Wirkstoffdiffusion in bekannten Franz-Zellen untersucht. Es wird deutlich, daß nach einer Lagtime von ca. 15 Stunden die Wirkstofffreisetzung nahezu spontan einsetzt und eine Permeationsgeschwindigkeit wie die der Vergleichspräparation aufweist. Weitere Versuche ergaben, daß die Länge der Lagtime von der Dicke und Beschaffenheit der Lagtimeschicht abhängt.

1.1. Herstellung der Klebstoffschicht

Ein handelsüblicher druckempfindlicher Haftkleber (Duro-Tak 2070) wird mittels einer geeigneten Beschichtungseinrichtung (z.B. reverse roll coater) auf eine silikonisierte Trägerfolie (z.B. Polyterephthalsäureester) derart aufgetragen, daß ein Flächengewicht des getrockneten Klebstoffes von 30 g/m² resultiert.

und/oder die Haftkleberschicht (2) unabhängig voneinander druckempfindliche Haftkleberschichten sind.

Ferner kann ein erfindungsgemäßes Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß die Haftkleberschicht (4, 14) und/oder die Haftkleberschicht (2) ein Netz, Vlies oder Gewebe enthalten, wobei deren Faden- oder Faserstärke vorzugsweise kleiner als die Haftkleberschichtdicke ist.

Ferner kann ein erfindungsgemäßes Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß die Schutzschicht (5, 15) wiederablösbar ist und insbesondere eine silikonisierte Kunststofffolie oder ein Silikonpapier ist.

Schließlich kann ein erfindungsgemäßes Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß der Wirkstoff Testosteron, Nitroglycerin oder Gemische davon umfaßt.

Schließlich betrifft die Erfindung die Verwendung eines Transdermalsystems gemäß der Erfindung zur Behandlung von Angina pectoris, zum Nicotinentzug oder bei Testosteronmangelerscheinungen.

- in den der Wirkstoff in einem flüssigen Medium eingebracht ist, wobei
- Abdeckschicht (11) und Membran gegenüber dem wirkstoffhaltigen flüssigen Medium inert sind.

Das weitere erfindungsgemäße Transdermalsystem kann durch eine Membran aus Gelatine, Agar, Stärke oder einem synthetischen hydrophilen und leicht wasserlöslichen Polymermaterial gekennzeichnet sein.

Ferner kann das weitere erfindungsgemäße Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß die Abdeckschicht (11) ringförmig mit der Membran oder direkt mit der Haftkleberschicht (14) verbunden ist.

Ferner kann das weitere erfindungsgemäße Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß der Wirkstoff in Form einer Lösung in einem Lösungsmittel vorliegt, insbesondere in einem natürlichen oder synthetischen Öl, vorzugsweise Terpentinöl, Silikonöl oder Neutralöl, oder in einem flüchtigen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Heptan, oder in einem ihrer Gemische.

Ein erfindungsgemäßes Transdermalsystem kann dadurch gekennzeichnet sein, daß die Abdeckschicht (1, 11) ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), insbesondere Polyester, vorzugsweise Polyterephthalsäureester, oder Polypropylen oder Polyethylen, oder ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), insbesondere Polyurethan, oder ein oder mehrere Gewebe oder Vliese umfaßt.

Ferner kann ein erfindungsgemäßes Transdermalsystem dadurch gekennzeichnet sein, daß die Haftkleberschicht (4, 14)

bis 5 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm versehen werden. Danach kann die gelochte Polymerschicht unter Entfernen der Schutzfolie auf die Schicht (4) aufkaschiert werden.

Dann wird in einem weiteren Arbeitsgang die Schicht (2) - mit oder ohne darin gelöstem oder dispergiertem Wirkstoff - auf die Abdeckschicht (Schicht (1)) aufgetragen. Dabei kann die Haftschicht aus Lösung in organischen Lösemitteln wie Ethylacetat, Hexan o.ä., aus Dispersion in wässrigen Lösemitteln oder auch lösemittelfrei mittels Schmelzbeschichtung oder durch in situ Polymerisation aufgetragen werden. Die Stärke dieser Schicht kann 1 bis 300 µm, vorzugsweise 3 bis 100 µm betragen. Der darin enthaltene Wirkstoff kann echt gelöst oder mikrodispers vorliegen. Es sind Kombinationen mehrerer Wirkstoffe herstellbar. Nach Aushärten dieser Schicht wird sie auf die Polymerschicht (3) aufkaschiert. Dabei kann sich die Haftschicht durch die optional vorhandenen Stanzlöcher der Schicht (3) mit der Haftschicht (4) verbinden. Dadurch ist ein stabiler Verbund des Systems auch dann gewährleistet, wenn sich die Polymerschicht (3) während der Applikation des Systems vollständig auflösen sollte.

Nach Ausstanzen der entsprechenden Kontur aus dem Laminat ist das Transdermalsystem fertiggestellt.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Transdermalsystem, umfassend:

- a) eine wirkstoffundurchdringliche Abdeckschicht (11),
- b) eine hydrophile und leicht wasserlösliche Membran,
- c) eine auf die Membran aufgeklebte und gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (14) und
- d) eine ablösbare Schutzschicht (15),
- wobei die Abdeckschicht (11) und die Membran einen Hohlraum miteinander bilden,

iv. Schicht (2) und Schicht (4) sind wirkstoffhaltig

Bei dieser Ausbildung des erfindungsgemäßen Transdermalsystems beginnt die kontinuierliche Freisetzung des Wirkstoffes nach der Applikation aus der Schicht (4), erreicht nach der Verzögerungszeit ihren Maximalwert, um nach Erschöpfen der Polymer- schicht (3) wieder langsam und kontinuierlich aus der Schicht (2) fortgesetzt zu werden.

Herstellungsverfahren

Die druckempfindliche Haftschicht (Schicht (4)) wird - mit oder ohne darin gelöstem oder dispergiertem Wirkstoff - auf die silikonisierte Schutzschicht (Schicht (5)) aufgetragen. Dabei kann die Schicht aus Lösung in organischen Lösemitteln wie Ethylacetat, Hexan o.a., aus Lösung oder Dispersion in wäßrigen Lösemitteln oder auch lösemittelfrei mittels Schmelz- beschichtung oder durch in situ Polymerisation aufgetragen werden. Die Stärke dieser Schicht kann 10 bis 300 µm, vorzugsweise 30 bis 100 µm betragen. Der (die) darin enthaltene(n) Wirkstoff(e) kann (können) echt gelöst oder mikrodispers vorliegen. Es sind Kombinationen mehrerer Wirkstoffe einsetzbar.

In einem separaten Arbeitsgang wird die wirkstoffhaltige Polymer- schicht (Schicht (3)) hergestellt, indem z.B. eine Lösung oder Dispersion eines oder mehrerer Wirkstoffe in einem nicht- oder schwerflüchtigen Lösemittel in eine wäßrige Lösung oder Schmelze eines hydrophilen Polymers emulgiert wird. Die Emulsion wird auf einer Intermediärfolie ausgestrichen. Beim Erstarren der Emulsion bilden sich z.B. flüssigkeitsgefüllte Poren in der Polymer- schicht. Diese Schicht wird nachgetrocknet und ergibt einen Film, in dem die Wirkstofflösung/Dispersion in immobilisierten Tropfen vorliegt. Dann kann die Polymer- schicht mittels Stanzung mit Löchern mit Durchmessern von 0,1

ii. Schicht (2) ist wirkstoffhaltig, Schicht (4) ist wirkstofffrei

Nach dem unter i beschriebenen Erschöpfen der Polymerschicht (3) kann nun aus der Schicht (2) weiterer Wirkstoff nachdifferenzieren und eine zweite kontinuierliche Freisetzungperiode beginnen. Diese Ausbildung ist vorteilhaft für Wirkstoffe wie Testosteron einsetzbar, bei denen nach einem anfänglich schnellen Freisetzunganteil ein langsamerer kontinuierlich freisetzender Dosisteil benötigt wird.

iii. Schicht (2) ist wirkstofffrei, Schicht (4) ist wirkstoffhaltig

Bei dieser Ausbildung des erfindungsgemäßen Systems beginnt direkt nach der Applikation die kontinuierliche Wirkstofffreisetzung aus der Schicht (4). Nach einer durch die Dicke und Zusammensetzung etc. der Schicht (4) bestimmten Verzögerungszeit beginnt die unter i beschriebene, schnelle Freisetzung des Wirkstoffanteils der Schicht (3). Diese Systeme können vorteilhaft dort eingesetzt werden, wo z.B. in Zeiten körperlicher Ruhe keine oder nur geringe Krankheitssymptome auftreten, aber zu Zeiten von beginnenden Aktivitäten diese Symptome deutlich stärker werden. Es ist z.B. für organische Nitrate bekannt, die bei der Behandlung von koronaren Herzkrankheiten verwendet werden, daß sie in den Morgenstunden, zur Zeit der häufigsten Herzanfälle, ihre höchste Wirksamkeit entfalten. In Phasen der relativen körperlichen Ruhe ist der Bedarf an Nitrat dagegen niedriger. Ein derartiges System könnte also abends appliziert werden, gibt dann nur relativ wenig Wirkstoff während der Ruhezeit ab, um morgens, nach der entsprechend eingestellten Verzögerungszeit, mehr Wirkstoff an den Körper abzugeben.

Zur Erläuterung der Funktionsweise des erfindungsgemäßen Systems können 4 Fälle unterschieden werden (s. Abb. 1):

i. Schicht (2) und Schicht (4) sind wirkstofffrei

Da die Polymerwirkstoffschicht (Schicht (3)) aus einem oder mehreren wasserlöslichen Polymer(en) bestehen oder diese(s) umfassen kann, muß die Hautfeuchtigkeit in diese Schicht eindringen, sie an- oder auflösen, um den in ihr z.B. als Emulsionströpfchen immobilisierten Wirkstoff herausdiffundieren zu lassen. Der, z.B. je nach Beladungsgrad der Schicht (3), mehr oder weniger schnelle Zusammenbruch der Schicht führt zum stoßartigen Freiwerden einer großen Menge des Wirkstoffs, der schnell durch die Schicht (4) in die Haut eindringen kann.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Systems gegenüber den herkömmlichen Matrixsystemen besteht darin, daß nach Aufkleben des Systems auf die Haut über eine voreinzustellende Zeit keine Wirkstoffabgabe erfolgt, dann aber eine stoßartige Wirkstoffabgabe erfolgt. Die Voreinstellung der Zeit kann z.B. durch die Dicke der Schicht (4), deren Zusammensetzung, Porengröße, Wasserdurchlässigkeit etc. eingestellt werden.

druckempfindliche Haftkleberschicht (Verankerung, Schicht (2)), druckempfindliche Haftkleber sind jedem Fachmann hinreichend bekannt, entweder aus Lösung, Dispersion oder lösemittelfrei- oder dispersionsmittelfrei, aufgebracht. Diese Schicht kann wirkstoffhaltig oder wirkstofffrei sein, vorzugsweise ist sie wirkstofffrei. Auf diese Klebstoffsenschicht wird eine Schicht (Schicht (3)), umfassend oder bestehend aus einer Polymerschicht und einer in der Polymerschicht immobilisierten Wirkstofflösung oder -dispersion, aufgebracht. Das Polymer ist vorzugsweise ein wasserlösliches Polymer, wie Gelatine oder Celluloseester oder -ether. In das wasserlösliche Polymer (Polymerschicht (3)) wird z.B. eine nicht wassermischbare Wirkstofflösung oder -dispersion eingebracht, die das alleinige oder einen Teil des gesamten Wirkstoffreservoirs bilden kann. Auf die Polymerschicht wird eine weitere Schicht (Schicht (4)) eines druckempfindlichen Haftklebers, die zum Fixieren des Systems auf der Haut vorgesehen ist, aufgebracht. Diese Schicht kann wirkstoffhaltig oder wirkstofffrei sein. Sie umfaßt oder besteht z.B. aus den dem Fachmann bekannten druckempfindlichen Haftklebern, die wiederum aus Lösung, Dispersion oder lösemittelfrei- oder dispersionsmittelfrei aufgetragen werden können. Es können Verankerungen durch Löcher in der Polymerschicht (3) hindurchgezogen werden, um Schicht (2) mit Schicht (4) zu verbinden. Auf die letztgenannte Schicht wird eine wiederablösbare Schutzschicht (Schicht (5)), in der Regel eine silikonisierte Folie oder ein Silikonpapier, aufgebracht, die vor der Applikation des Systems auf die Haut entfernt wird.

Das erfindungsgemäße Transdermalsystem kann so aufgebaut sein, daß

- a) die Schichten (2) und (4) wirkstofffrei sind, oder
- b) die Schicht (2) wirkstoffhaltig und die Schicht (4) wirkstofffrei ist, oder
- c) die Schicht (2) wirkstofffrei und die Schicht (4) wirkstoffhaltig ist, oder
- d) die Schichten (2) und (4) wirkstoffhaltig sind, wobei die Dicke der Schicht (4) 10 bis 300 µm, vorzugsweise 30 bis 100 µm und die Dicke der Schicht (2) 1 bis 300 µm, vorzugsweise 3 bis 100 µm betragen kann.

Als Wirkstoffe kommen z.B. Testosteron, Nitroglycerin, Nicotin oder Gemische davon in Betracht.

Somit kann das erfindungsgemäße Transdermalsystem z.B. zur Behandlung von Angina pectoris, zum Nicotinentzug oder bei Testosteronmangelerscheinungen eingesetzt werden.

Ein erfindungsgemäßes Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Transdermalsystems ist dadurch gekennzeichnet, daß eine Haftschicht (4) auf eine Schutzschicht (5) aufgebracht wird, auf die Haftschicht (4) eine wirkstoffhaltige, gegebenenfalls Perforationen aufweisende hydrophile Polymer- schicht (3) aufgebracht wird, auf die Polymerschicht (3) gegebenenfalls eine weitere Haftschicht (2) aufgebracht und auf die oberste Schicht eine Abdeckschicht (1) aufgebracht wird.

Das erfindungsgemäße Transdermalsystem besteht also aus einem mehrschichtigen Laminat, umfassend eine Abdeckschicht (backing, Schicht (1)), die wasserdampfundurchlässig, wie Polyterephthalsäureester oder Polypropylen, oder wasserdampf- durchlässig sein kann, wie Polyurethan, oder ein Gewebe oder ein Vlies. Auf diese Abdeckschicht wird gegebenenfalls eine

Insbesondere, wenn die Schicht (3) perforiert ist und Verankerungen durch die Perforation von Schicht (2) zu Schicht (4) führen, wird ein erheblicher Stabilitätsgewinn erzielt.

Enthält Schicht (2) einen oder mehrere Wirkstoffe, so kann nach der stoßartigen Freisetzung durch Schicht (3) weiter langsam Wirkstoff an die Haut abgegeben werden.

Die Abdeckschicht (1) umfaßt erfindungsgemäß an sich übliche Materialien wie ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), wie Polyterephthalsäureester oder Polypropylen, oder ein oder mehrere wasserdampfdurchlässige(s) Material(ien), wie Polyurethan, oder ein oder mehrere Gewebe oder Vliese.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Haftkleberschicht (4) und gegebenenfalls die Haftkleberschicht (2) unabhängig voneinander druckempfindliche Haftkleberschichten.

Erfindungsgemäß sind der oder die Wirkstoff(e) in der Polymer- schicht (3) vorzugsweise nicht mit Wasser mischbar.

Als hydrophile Polymere kommen z.B. Gelatine oder Cellulose- ester oder -ether oder Derivate davon in Betracht.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffe können in den jeweiligen Schichten als immobilisierte Wirkstofflösung(en) oder -dispersion(en) vorliegen.

Die Schutzschicht (5) kann eine an sich übliche, wiederablösbare Schutzschicht sein und eine silikonisierte Folie oder ein Silikonpapier umfassen.

sammenbruch der Schicht (3) kommen kann. Dann werden die Wirkstoffe stoßartig freigesetzt und an die Haut des Patienten abgegeben.

Durch Einstellung der Beladung, Dicke, Zusammensetzung, Partikelgröße, Wasserdurchlässigkeit etc. der Schicht (4) und ggf. ebenfalls auch der Schicht (3) kann der Zeitpunkt genau eingestellt werden, an dem es zu der Freisetzung des Wirkstoffes oder des Wirkstoffgemisches kommt.

Enthält auch die Schicht (4) einen oder mehrere Wirkstoffe, wird beginnend mit dem Aufbringen des Systems auf die Haut langsam Wirkstoff an die Haut abgegeben. Diese Phase kann bis zu dem Zeitpunkt dauern, an dem die stoßartige Wirkstofffreisetzung der Schicht (3) einsetzt.

In einer bevorzugten Ausführungssform sind die Polymere der Schicht (3) in Wasser löslich.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Schicht (3) Perforationen (Löcher) auf, durch die die Haftkleberschicht (4) mit der Abdeckschicht (1) in Kontakt treten kann. Dadurch wird die Haftung der Abdeckschicht (1) auf der Polymerschicht (3) verstärkt. Der Durchmesser der Löcher kann z.B. 0,1 bis 1 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm betragen.

Das erfindungsgemäße Transdermalsystem kann eine zwischen wirkstoffhaltigen Polymerschicht (3) und der Abdeckschicht angeordnete Haftkleberschicht (2) aufweisen, die gegebenenfalls wirkstoffhaltig ist.

Dieses System ist dann besonders vorteilhaft, wenn es zum Zusammenbruch der Polymerschicht (3) gekommen ist, da das System weiter seine Stabilität beibehält.

morgens appliziert relativ rasch zu einem Blutspiegelpeak führen, der gegen Nachmittag wieder absinkt. Der zweite Peak am Nachmittag kann mit diesen Systemen nicht erzielt werden. Bei dem zitierten Stand der Technik handelt es sich um Reservoirsysteme, bei denen die Wirkstofffreisetzung direkt nach der Applikation beginnt. Das Wirkstoffreservoir besteht im wesentlichen aus alkoholischen Wirkstofflösungen, die durch poröse Membranen in die Haut diffundieren. Dabei steht die mit Wirkstofflösung gesättigte Membran direkt mit der Haut in Kontakt. Derartige Systeme sind schwierig herzustellen und sehr teuer.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht nun darin, ein auf Standardmaschinen herzustellendes, preiswertes Matrix-Transdermalsystem zur Verfügung zu stellen, das den Anforderungen an den zeitabhängigen Wirkstoffbedarf des Körpers gerecht wird.

Insbesondere soll es das System ermöglichen, dem menschlichen oder tierischen Körper in variabler Weise Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen.

Erfindungsgemäß wird daher ein Transdermalsystem bereitgestellt, umfassend:

- a) eine Abdeckschicht (1),
- b) eine wirkstoffhaltige Polymerschicht (3),
- c) eine gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (4), und
- d) eine Schutzschicht (5),

dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht (3) hydrophile Polymere umfaßt.

Das erfindungsgemäße System weist den Vorteil auf, daß die hydrophilen Polymere der Schicht (3) durch Hautfeuchtigkeit an- oder aufgelöst werden können, wodurch es zum vollständigen Zu-

Nitroglycerin, Nicotin und Testosteron. Nitroglycerin führt bei kontinuierlicher Zufuhr nach einigen Stunden zu einem durch Toleranzentwicklung eintretenden Wirksamkeitsverlust. Während der ersten Jahre der Vermarktung der Produkte trug man diesem Umstand nicht genügend Rechnung, so daß diese Art der Therapie mit Nitroglycerin in Fachkreisen nur eine geringe Akzeptanz fand. Entsprechend neueren Therapieerfahrungen werden heute die Pflaster nur ca. 10 - 12 Stunden appliziert, dann zur Schaffung einer Regenerierungsphase abgenommen, so daß abends kein Schutz durch Nitrate gegeben ist. Gerade in den frühen Morgenstunden treten jedoch gehäuft Anfälle von Angina pectoris auf. Bei dieser Applikationsart ist dann kein Schutz gewährleistet, es sei denn, die Patienten applizieren die Pflaster vor dem Aufstehen.

Die auf dem Markt befindlichen Pflaster für Nitroglycerin berücksichtigen diesen tageszeitlich variierenden Wirkstoffbedarf nicht.

Die Applikation nikotinhaltiger Pflaster soll zur Raucherentwöhnung beitragen. Die stimulierende Wirkung des Nikotins entfaltet sich bei dem plötzlichen Anstieg der Nikotinkonzentration im Blut beim Rauchen einer Zigarette o.ä. Die im Handel befindlichen Matrix-Nikotinpflaster können aber nur einen zeitkonstanten Blutspiegel erzeugen, der nicht den individuellen Nikotinbedarf des Rauchers decken kann.

Testosteron wird dem Organismus physiologischerweise in einem circadianen Rhythmus systemisch zur Verfügung gestellt. In den Morgenstunden um ca. 8:00 Uhr ist seine Blutkonzentration am höchsten, sinkt dann gegen Mittag auf ein relatives Minimum, um nachmittags wieder leicht anzusteigen. In der Nacht sind die Blutspiegel am geringsten. In der WO A 9210231 und in der DE 195 17 145 werden transdermale Systeme beschrieben, die

Ein erneuter Anstieg der Blutspiegel ist nur nach Auswechseln des Pflasters durch ein unverbrauchtes zu erreichen.

Eine komplizierter aufgebaute Variante von Transdermalsystemen ist die der Membranpflaster (z.B. DE 2 135 533, Alza Corp.). Sie sind mit dem Ziel einer zeitkonstanten Wirkstoffabgabe konstruiert worden. Die Freisetzung von Wirkstoffen wird in Gl. 3 (Permeation aus Reservoir durch Membranen) beschrieben.

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K_{m/r} K_{a/m} D_a q}{K_{m/r} D_m h_a + K_{a/m} D_a h_m}$$

Gl. 3

dQ/dt	Liberationsgeschwindigkeit
K _{m/r}	Verteilungskoeffizient Membran/Reservoir
K _{a/m}	Verteilungskoeffizient Haftschicht/Membran
D _m	Diffusionskoeffizient in Membran
D _a	Diffusionskoeffizient in Haftschicht
q	Wirkstoffmenge
h _m	Dicke der Membran
h _a	Dicke der Haftschicht

Auch nach dieser Gleichung ist die Wirkstoffabgabe stetig und bei langen Zeiten, q wird kleiner, monoton abnehmend. Im Falle des - unerwünschten - Risses der Membran kann es zu einem Dose dumping kommen, einem Freisetzungsimpuls, bei dem aber keinerlei Kontrolle über die Freisetzung ausgeübt werden kann.

Neben Wirkstoffen, die eine kontinuierliche Verabreichung während eines längeren Zeitraums ermöglichen, sind aber auch Wirkstoffe bekannt, die während der Applikationsperiode variable Blutkonzentrationen erfordern. Die bekanntesten Beispiele dafür, die auch in Transdermalsystemen angeboten werden, sind

verabreicht werden. Diese Wirkstoffe können auf einfache Art und Weise in sog. Matrix-Pflaster eingebettet werden, die dem Fachmann hinreichend bekannt sind: Matrix-Pflaster zeichnen sich vor anderen Pflastersystemen durch eine rein diffusionsgesteuerte Wirkstofffreisetzung aus, die nach der von Higuchi aufgestellten Diffusionsgleichung, 2. Wurzelgesetz (Gl. 1), beschrieben werden kann.

$$dQ_1 = \frac{1}{2} k_1 A t^{\frac{1}{2}}$$

(Gl. 1)

Q	Arzneistoffmasse
k_1	Liberationskonstante
A	Fläche
t	Zeit

Für homogene Matrices ist k_1 entsprechend Gl. 2 einzusetzen

$$k_1 = \left[D c_s \left(\frac{2M_0}{V} - c_s \right) \right]^{\frac{1}{2}}$$

Gl. 2

D	Diffusionskoeffizient in Matrix
c_s	Sättigungskonzentration Arzneistoff in Matrix
M_0	Wirkstoffmenge in Matrix, t=0
V	Matrixvolumen

Dieser Gleichung (1), der Grundgleichung für alle matrixkontrollierten Arzneiformen, ist zu entnehmen, daß die Wirkstoffabgabe zur Quadratwurzel der Zeit umgekehrt proportional ist, d.h. die freigesetzte Menge mit der Zeit stetig abnimmt. Für die resultierenden Blutspiegel ergibt sich hieraus prinzipiell ein stärkerer Anstieg direkt nach der Applikation und ein stetiger Abfall über den gesamten Applikationszeitraum.

Zeitgesteuert freisetzende wirkstoffhaltige Transdermalsysteme

Die vorliegende Erfindung betrifft wirkstoffhaltige Transdermalsysteme mit zeitgesteuerter Freisetzungskarakteristik. Die erfindungsgemäßen Transdermalsysteme können, einmal auf die Haut aufgebracht, ihren Wirkstoff in zwei oder mehreren aufeinanderfolgenden Stufen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten abgeben. Dadurch können dem Organismus, anders als bei Systemen des Stands der Technik, zu unterschiedlichen Zeiten während des Applikationsintervalls unterschiedliche Wirkstoffmengen verabreicht werden.

Die transdermale Gabe von Medikamenten mittels transdermaler therapeutischer Systeme („Pflaster“) ist heute Stand der medizinischen Anwendungen. Es werden erfolgreich solche Wirkstoffe mit Pflastern verabreicht, bei denen für die Wirksamkeit des Arzneimittels ein gleichförmiger Blutspiegelverlauf erwünscht ist. Zu dieser Kategorie gehören Wirkstoffe wie Estradiol, Clonidin, Fentanyl, Scopolamin, Flurbiprofen, Diclofenac etc. Die pharmakologische Wirkung dieser Wirkstoffe bleibt auch dann erhalten, wenn sie über längere Zeit, z.B. einige Tage,

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 99/03554

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 89 07959 A (TUCKER MARK RUPERT ;TUCKER JOHN MARK (GB)) 8 September 1989 (1989-09-08)</p> <p>page 5, line 38 - page 6, line 29 page 11, line 1 - page 12, line 21; figures 1-7; example 1 page 15, line 7 - line 21 claims</p> <p>---</p> <p>WO 95 24172 A (THERATECH INC) 14 September 1995 (1995-09-14)</p> <p>page 5, line 15 - page 6, line 21 page 15, line 35 - page 18, line 5 page 18, line 25 - page 19, line 16 page 14, line 12 - line 26; figures 1-4; examples 1-5 claims 2,26-35</p> <p>---</p> <p>---</p>	1,3,4, 6-8, 10-16, 19,20
X		1-4,6-9, 15,16,20
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 September 1999	20/09/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Epskamp, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/03554

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 071 656 A (ZAFFARONI ALEJANDRO ET AL) 10 December 1991 (1991-12-10) column 2, line 57 - column 3, line 46 column 6, line 28 - column 8, line 14; figures 1-4 figures 7,13; examples 1-3 claims 1,2,9,18,19,23 ---	11-16, 18-20
X	DE 33 33 444 A (POHL BOSKAMP GMBH CHEM PHARMA) 11 April 1985 (1985-04-11) page 4, line 17 - page 5, line 16 page 6, line 6 - line 14 page 7, line 21 - line 32 claims; example ---	1,3,4,6, 7,10,15, 16,19,20
X	WO 98 00118 A (ALZA CORP) 8 January 1998 (1998-01-08) page 10, line 11 - page 12, line 2; figures 1,2A-C page 13, line 11 - line 21 claims 15-25; figure 3; example 1 ---	1,3,4, 6-8,10, 15,16, 18-20
X	EP 0 186 019 A (SCHWARZ GMBH) 2 July 1986 (1986-07-02) page 3, line 5 - line 21 page 4, line 25 - page 5, line 1 page 6, line 4 - line 17 figure 1; examples 1,2 ---	1,3,6,7, 10, 15-17, 19,20
X	EP 0 208 395 A (EURO CELTIQUE SA) 14 January 1987 (1987-01-14) column 2, line 8 - line 20 column 2, line 49 - column 3, line 27 figure 1; examples 1,CLINICAL-TRIAL claims 1,5 ---	1,3,4,6, 7,10,15, 16,19,20
X	DE 195 17 145 C (HEXAL PHARMAFORSCHUNG GMBH) 28 November 1996 (1996-11-28) column 2, line 23 - line 43 column 3, line 4 - line 22; figure 1 claims 1-3,8; example ---	1,3,4, 6-8,15, 16,19,20
A	EP 0 227 836 A (TEIJIN LTD) 8 July 1987 (1987-07-08) page 5, line 5 - line 24 page 7, line 4 - page 8, line 29 REFERENCE EXAMPLES 1,2; Beispiel 1 claims 1-3,6 -----	1,2,5